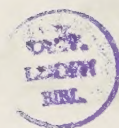


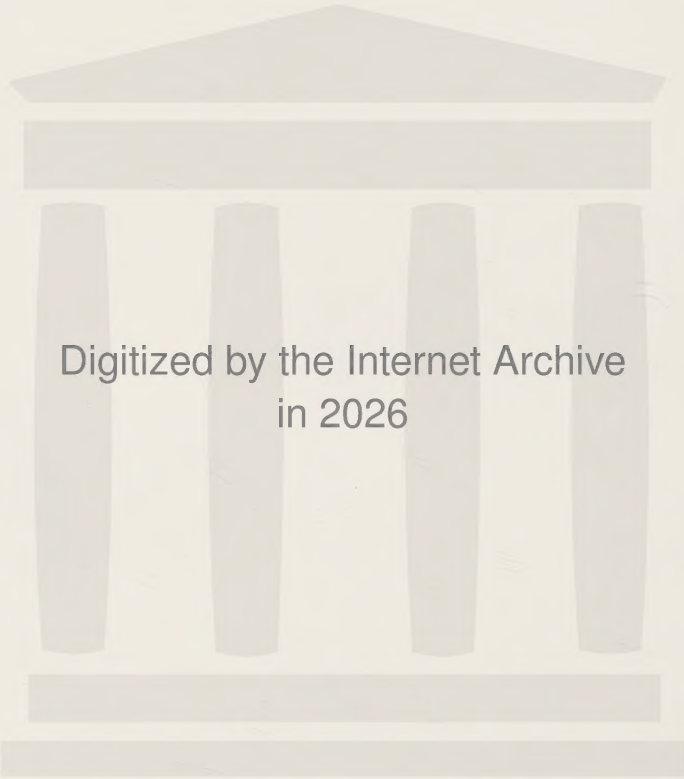
**INTERAKTION
ZWISCHEN ADRENALIN UND SEROTONIN
AN DER ISOLIERTEN OHRRANDVENE
DES SCHWEINES**

ALFRED OCHSENKÜHN

1988

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

**INTERAKTION
ZWISCHEN ADRENALIN UND SEROTONIN
AN DER ISOLIERTEN OHRRANDVENE DES SCHWEINES**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Ochsenkühn

aus

München

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Vekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 06. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Vorliegende Literatur	2
1. Allgemeine Physiologie der Venen	2
2. Pharmakodynamik der biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin	3
3. Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin	5
4. Hypothese über den Wirkungsmechanismus der Verstärkung	5
III. Eigene Untersuchungen - Methodik. Versuche an der isolierten Vena auricularis magna des Schweins	7
1. Präparation	7
2. Versuchsanordnung	7
3. Applikationstechniken	10
3.1 Intravasale Applikation	10
3.2 Extravasale Applikation	10
4. Übersicht über die Versuche	10
5. Geräte	12
6. Substanzen	12
7. Herstellung der für die Versuche benötigten Stammlösungen	13
7.1 Adrenalin	13
7.2 Serotonin	13
7.3. Noradrenalin	13
8. Statistische Auswertung	13
9. Begriffserklärung	14
IV. Ergebnisse	15
1. Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Adrenalin und Serotonin	15
1.1 Adrenalin	15
1.2 Serotonin	18
2. Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin in Abhängigkeit vom Applikationsort	20
2.1 Adrenalin und Serotonin intravasal	20
2.2 Adrenalin intravasal und Serotonin extravasal	22
2.3 Adrenalin und Serotonin extravasal	22
2.4 Adrenalin extravasal und Serotonin intravasal	24

4.	Abbau der Verstärkung zwischen Serotonin und Adrenalin in Abhängigkeit von der Reihenfolge des Ausspülens	29
4.1	Entfernen der als zweites gegebenen Substanz	29
4.2	Entfernen der zuerst gegebenen Substanz	33
4.3	Ausspülen einer Substanz nach gleichzeitiger Applikation von Serotonin und Adrenalin	36
5.	Abhängigkeit der Verstärkung von der Konzentration der Einzelsubstanz	38
5.1	Erhöhung der Serotoninkonzentration	40
5.2	Erniedrigung der Adrenalkonzentration	40
5.3	Vergleich der Kombinationswirkungen	43
6.	Vergleich der Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Noradrenalin	45
V.	Diskussion	47
1.	Methodik	47
2.	Ergebnisse - Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin	48
VI.	Zusammenfassung	53
	Literaturverzeichnis	54

I. Einleitung

Pharmakodynamische Untersuchungen erlangen in der modernen Arzneimittellehre immer größere Bedeutung, weil eine Vielzahl von neuen Kombinationspräparaten das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen bei gleichgerichteter therapeutischer Hauptwirkung vermindern. Bei der Wirkungsweise derartiger Präparate spielen pharmakodynamische Interaktionen eine große Rolle. Als Interaktion oder Wechselwirkung wird die Wirkung von verschiedenen Stoffen in Kombination bezeichnet, wobei es sich um synergistische, d. h. gleichsinnige, oder antagonistische, d. h. entgegengesetzte, Effekte handeln kann. So wird beispielsweise die schlafmachende Wirkung der Hypnotika durch Antihistaminika und ähnliche Substanzen synergistisch, durch Koffein dagegen antagonistisch beeinflusst.

Ein überadditiver Synergismus, d. h. eine Potenzierung, existiert zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Serotonin und Noradrenalin (Van Nueten, 1982). Serotonin tritt, im Gegensatz zu Adrenalin, unter physiologischen Bedingungen im Blutplasma nur in Spuren auf, während es in den Blutplättchen höhere Konzentrationen erreicht.

Diese Potenzierung wurde bisher nur an Arterien, zumeist unter Verwendung von Spiralschnittpräparaten, untersucht.

Es war nun von Interesse festzustellen, ob die bisher in der Literatur berichteten Beobachtungen auch auf Venen zutreffen.

Weitgehend ungeschädigte Gefäßpräparate hätten gegenüber Spiralschnittpräparaten zum einen den Vorteil, ein funktionstüchtiges Endothel zu besitzen, zum anderen könnten mit einer geeigneten Versuchsanordnung intra- und extravasale Wirkorte getrennt untersucht werden. Gleichzeitig wäre es auch möglich, für den intra- und extravasalen Raum getrennte Dosis/Wirkungs-Beziehungen anzugeben und damit eine eventuelle Konzentrationsabhängigkeit der Potenzierung zu untersuchen.

II. Vorliegende Literatur

1. Allgemeine Physiologie der Venen

Die Gefäßwand der Venen ist wie die der Arterien dreischichtig. Die innerste, dem Lumen zugewandte Seite, die mit einschichtigen Endothelzellen ausgekleidet ist und eine glatte Oberfläche besitzt, wird als Intima bezeichnet. Sie ist besonders reich an elastischen Fasern, deren dichtes Netzwerk in der Lage ist, der dehnenden Kraft des Blutdrucks passiven Widerstand zu leisten. Die mittlere, Medium genannte Schicht besteht aus kollagenen Fasernetzen, in die spindelförmige, glatte Muskelzellen eingelagert sind. Ihre Funktion besteht darin, der Gefäßwand eine aktive Spannung zu verleihen, das heißt, im Rahmen der physiologischen Anpassungsvorgänge die Weite des Gefäßlumens zu regulieren (R. F. Schmidt, G. Thews, 1980). Die äußere Schicht ist aus kollagenen und elastischen Fasern aufgebaut.

Die Gefäßmuskelaktivität wird reguliert über α - und β -Rezeptoren, welche den Angriffsort für Katecholamine bilden, die entweder in der Blutbahn zirkulieren oder über eine neuronale Erregung in den synaptischen Spalt zwischen sympathischer Nervenendigung und Erfolgsorgan freigesetzt werden. Erregung der α -Rezeptoren führt zu Vasokonstriktion, Erregung der β -Rezeptoren zu Vasodilatation, wobei hohe Adrenalin Spiegel über α -Rezeptoren zu Gefäßkonstriktion führen und niedrigere Adrenalin Konzentrationen oder Blockade der α -Rezeptoren Gefäßdilatation verursachen.

Es kann eine weitere Unterteilung in α_1 - und α_2 sowie in β_1 - und β_2 -Rezeptoren vorgenommen werden, da in Abhängigkeit von der chemischen Struktur mit Receptorstimulantien und -blockern selektive Wirkungen an bestimmten Zielorganen ausgelöst werden.

Postsynaptische α_1 - und kardiale β_1 -Adrenoceptoren werden wahrscheinlich unmittelbar durch den neural freigesetzten Transmitter erregt, während präsynaptische α_2 -Rezeptoren und die β_2 -Rezeptoren der Gefäße und Bronchien, in größerem Abstand vom synaptischen Spalt lokalisiert, vor allem per diffusionem oder über den Blutweg erreicht werden können.

Auch dem Serotonin (5-HT) wird eine vasoaktive Wirkung über Serotonin-Rezeptoren, und zwar über die sogenannten S_2 -Rezeptoren in der Gefäßwand, zugeschrieben (Vanhoutte, 1982).

2. Pharmakodynamik der biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin

Adrenalin, ein Hormon des Nebennierenmarkes, wurde 1901 als erstes Hormon rein dargestellt. Seine synthetische Herstellung gelang 1904. Es erregt das sympathische Nervensystem und wirkt über α - und β -Rezeptoren auf Blutkreislauf und Zuckerstoffwechsel.

Noradrenalin, der Neurotransmitter des Sympathikus, wird im peripheren sympathischen Nervensystem, aber auch im Nebennierenmark gebildet. Es unterscheidet sich vom Adrenalin durch das Fehlen einer Methylgruppe am Stickstoff.

Die Biosynthese dieser beiden Katecholamine beginnt mit der Aminosäure Phenylalanin und führt über Tyrosin, DOPA und Dopamin zum Noradrenalin, das durch eine N-Methylierung in Adrenalin umgewandelt werden kann. In den Zellen des Nebennierenmarkes und in den Vesikeln der sympathischen Nervenendigungen werden die beiden Katecholamine wahrscheinlich in Form von Komplexen mit Calcium, Magnesium und ATP gespeichert und von dort freigesetzt. Noradrenalin wird infolge einer Depolarisation der Axonenmembran des postganglionären sympathischen Neurons auf dem Weg einer Exocytose in den synaptischen Spalt freigesetzt. Hierbei ist die Anwesenheit von extrazellulärem Calcium für diesen Sekretionsvorgang eine absolute Voraussetzung. Nach der Ausschüttung sind die Katecholamine in der Lage, die Adrenoceptoren der Effektorzellen zu erregen. Beim Noradrenalin steht die α -sympathomimetische Wirkung im Vordergrund, während beim Adrenalin in niedrigeren Dosen die β -sympathomimetische Wirkung überwiegt. Alle β -sympathomimetischen Erregungen führen über die Stimulierung des Enzyms Adenylatcyclase zur Bildung von intrazellulärem cyclo-AMP, das wiederum als Vermittler aller biochemischen Folgereaktionen anzusehen ist. Dagegen wirkt eine Stimulierung von α_2 -Rezeptoren über die Hemmung der Adenylatcyclase antagonistisch auf β -sympathomimetische Reaktionen. Eine Stimulierung von α_1 -Rezeptoren führt über die Steigerung des Ca^{++} -Influsses in den Intrazellulärraum zu Kontraktionen der glatten Muskulatur. Die adrenerge Wirkung wird beendet durch die Wiederaufnahme der Katecholamine in die präsynaptischen Nervenendigungen bzw. durch deren Abbau mit Hilfe der Enzyme Monoaminoxidase (MAO) und Katechol-O-methyltransferase (COMT) zu Vanillinmandelsäure.

Tab. 1: Konzentration der Katecholamine im Plasma unter physiologischen und unter pathophysiologischen Bedingungen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte in $\mu\text{g/l}$. (Nach Forth/Henschler/Rummel, 1987, S. 126)

	Ruhe	Arbeit	Herz- insuffizienz	Essentielle Hypertonie
Noradrenalin	0,2	0,6	0,4	0,4
Adrenalin	0,05	0,06	0,06	0,05

Serotonin wurde zum ersten Mal 1868 beschrieben und erhielt verschiedene Bezeichnungen, wie „Vaso-constrictine“, „Adrenaline-like substance“ und „Spätgift“ (Awouters, 1982). Im Jahr 1948 wurde es von Rapport und Mitarbeitern zum ersten Mal isoliert (De Cree, 1982). Die Wirkungen des Serotonins reichen von einer Beteiligung an der Darmmotilität und an der Blutgerinnung bis zu der wichtigen Rolle, die es offensichtlich im Wach/Schlaf-Zyklus spielt. So führt z. B. eine Störung der Serotoninsynthese zu starker Schlaflosigkeit mit Rückgang des REM- und des NREM-Schlafes. Außerdem wird eine Beteiligung des Serotonins an der Entstehung des Bluthochdruckes diskutiert (Vanhoutte, 1982). D'Amore und Shepro (1982) konnten nachweisen, daß Serotonin einen Ca^{++} -Einstrom in Gefäßendothelzellen verursacht und möglicherweise über Calcium als „second messenger“ eine Reihe von Enzymaktivitäten beeinflusst. Einige dieser Wirkungen sind umstritten oder konnten noch nicht nachgewiesen werden.

Serotonin wird in den enterochromaffinen Zellen des Magen/Darm-Traktes und im ZNS (besonders in der Hypophyse) aus der essentiellen Aminosäure Tryptophan synthetisiert. Im Blut wird es in den Thrombocyten, im ZNS in den Vesikeln der Nervenendigungen gespeichert, aus denen es bei Stimulierung sezerniert wird und als Neurotransmitter wirkt. Abgebaut wird es wie die Katecholamine durch das Enzym MAO. In thrombocytenfreiem Plasma wurden Serotoninkonzentrationen von 58 - 221 pmol / g nachgewiesen (Essman, 1978).

3. Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin

In den letzten Jahren wurde immer wieder ein zwischen den Monoaminen Adrenalin und Serotonin auftretender „Amplifying effect“ gesehen. Diese Verstärkung wurde in Gefäßpräparaten verschiedener Species beobachtet und ihr Wirkungsmechanismus unterschiedlich beschrieben.

Eine Verstärkung der Noradrenalin-Wirkung durch Serotonin wurde bereits 1966/67 von de la Lande und Mitarbeitern an isolierten Gefäßen untersucht. Diese Studien zeigten, daß Serotonin zu einer deutlichen Steigerung der vaso-konstriktorischen Effekte des Noradrenalins führt. Ähnliche Resultate wurden 1968 von Scroop und Walsh beim Menschen erzielt, wobei die Serotonin-Dosen selbst unwirksam waren.

Vanhoutte nennt 1982 folgende Möglichkeiten für die vasokonstriktorische Wirkung des Serotonins:

- 1) Durch direkte Wirkung von 5-HT₂-Rezeptoren und einen dadurch verstärkten Einstrom von extrazellulärem Ca⁺⁺ in die Gefäßmuskelzelle.
- 2) Durch eine Verstärkung der Reaktion anderer vasokonstriktorischer Agonisten, was ebenfalls über die 5-HT₂-Rezeptoren vermittelt werden soll.
- 3) Durch Ausschüttung endogenen Noradrenalins aus präsynaptischen Nervenendigungen mit darauf folgender Erregung der α -Adrenoceptoren der Gefäßmuskelzelle.

Die Verstärkung der katecholaminbedingten Konstriktion durch Serotonin wird von verschiedenen Autoren als mögliche Ursache der Hypertonie angesehen (De Cree, 1982; Vanhoutte, 1982; Van Nueten, 1982).

4. Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der Verstärkung

Gesicherte Erkenntnisse über diesen Wirkungsmechanismus liegen noch nicht vor.

Nach Van Nueten (1982) kann die Verstärkung der Katecholaminwirkung durch Serotonin an der Femoralarterie der Ratte mit Ketanserin aufgehoben werden. Das könnte bedeuten, daß die Verstärkung an 5-HT₂-Rezeptoren ausgelöst wird.



Nach de la Lande (1983) kann an der isolierten Ohrarterie der Ratte der α_1 -Blocker Prazosin ($0,08 \mu\text{M}$) die Wirkung von Serotonin auf eine durch Noradrenalin verursachte Kontraktion blockieren. Diese Beobachtung läßt ihn zu der Vermutung kommen, daß dem eine Interaktion dieser beiden Agonisten an α_1 -Adrenoceptoren zugrunde liegt.

Wilton und Mc Calden (1977) konnten am isolierten Hinterlauf der Ratte eine Verstärkung zwischen Noradrenalin und Serotonin beobachten, die nach Gabe des MAO-Inhibitors Tranylcypromin aufgehoben wurde. Sie schlossen daraus, daß MAO in der Gefäßwand in die Serotonin-Reaktion verwickelt sei und daß die Verstärkung Folge der Konkurrenz der beiden Monoamine um das Enzym MAO sei.

III. Eigene Untersuchungen - Methodik

Versuche an der isolierten Vena auricularis magna des Schweins

Die Verstärkung zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Noradrenalin wurde an isolierten Ohrvenen des Schweines untersucht. Das geschah im einzelnen abhängig vom Applikationsort des Adrenalins, von der Reihenfolge der Zugabe und der Entfernung beider Reaktionspartner sowie abhängig von der Konzentration.

1. Präparation

Zur Präparation wurden Ohren von frisch geschlachteten Schweinen verwendet. Die Vena auricularis magna wurde auf einer Länge von ca. 30 mm freigelegt, eventuelle Seitenabgänge wurden abgebunden. Speziell angefertigte kleine Kanülen wurden an den beiden Enden der ca. 20 mm langen Präparate eingebunden und in einer Spezialhalterung mit einer Vorspannung von 6 g angebracht, wobei zu beachten war, daß die Durchströmungsrichtung im Versuchsaufbau identisch mit der physiologischen war, damit ungewollte Venenklappenverschlüsse vermieden werden konnten.

2. Versuchsanordnung

Die Gefäßpräparate wurden nach der Methode von da la Lande et al. (1966) in einem Organbad so fixiert, daß sie außen von einer Krebs-Ringer-Lösung mit einer konstanten Temperatur von 37°C umspült und innen strömungskonstant mit Krebs-Ringer-Lösung perfundiert werden konnten, ohne daß beide Milieubereiche miteinander in Kontakt kamen. Die Krebs-Ringer-Lösung des Organbades wurde mit Carbogen durchperlt (Abb. 1).

Diese Methode ermöglichte im Gegensatz zu der sonst häufig angewandten Methode mit schraubenförmig aufgeschnittenen Gefäßen eine Trennung von intra- und extra-vasaler Applikationsform. Das Endothel der Gefäße blieb dadurch weitgehend unversehrt (da la Lande, Rand, 1965).

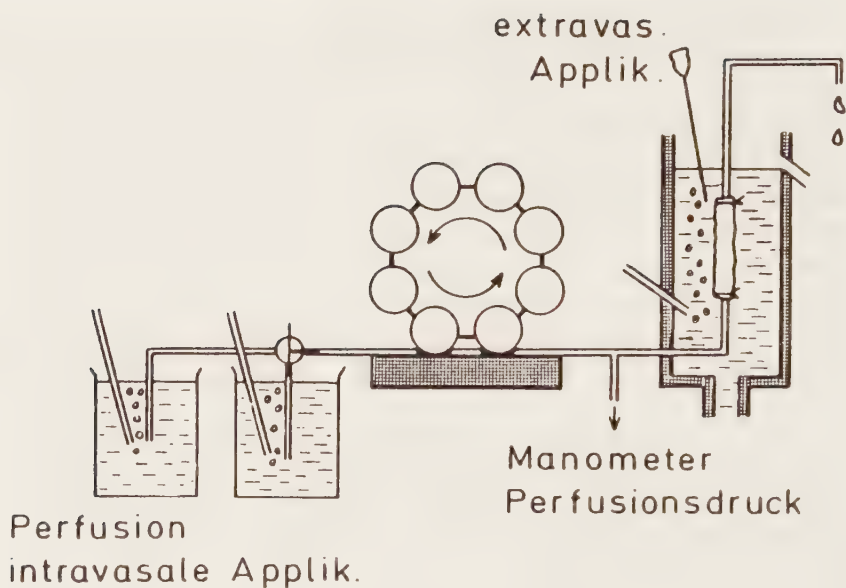


Abb. 1: Versuchsanordnung der isolierten, perfundierten Vena auricularis magna des Schweines.

a = Substanz A in Krebs-Ringer-Lösung

b = Substanz B in Krebs-Ringer-Lösung

Die Krebs-Ringer-Lösung wurde über PVC-Schläuche mittels einer Rollenpumpe durch die Gefäße perfundiert, wobei die Durchflußmenge mit 2 ml / min konstant gehalten wurde. Deshalb wirkte sich jede Tonusänderung der Gefäßpräparate in einer Änderung des Perfusionsdruckes aus (strömungskonstante Messung).

Der Perfusionsdruck wurde mit einem zwischen Rollenpumpe und Gefäßpräparat angebrachten Hg-Manometer gemessen und von einem Schreiber aufgezeichnet (Abb. 2).

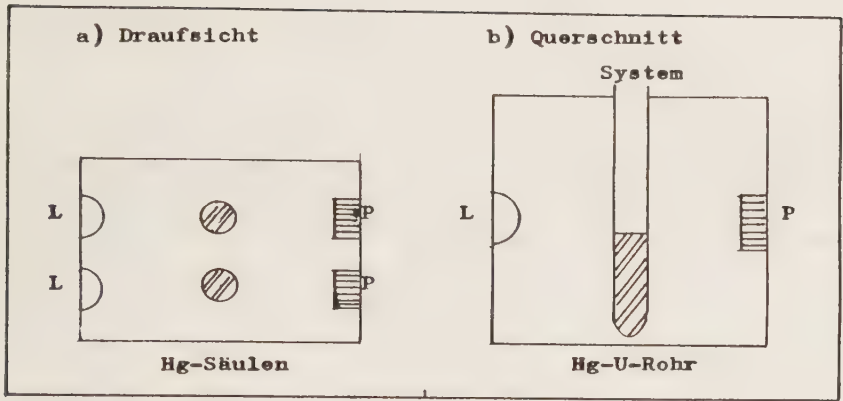


Abb. 2 : Hg-Manometer: Die Anzahl der auf die Photozellen P auftreffenden und von den Lichtquellen L ausgehenden Lichtimpulse wird durch die Verschiebung der Hg-Säulen bestimmt und über eine Wheatstonesche Brücke an den Schreiber weitergeleitet.

Etwa 45 Minuten nach Einbringen der Gefäße in das Bad wurde die Versuchsanordnung jeweils geeicht. Jede Versuchsreihe konnte mit maximal sechs Gefäßen durchgeführt werden, wobei die verwendeten Präparate immer von verschiedenen Versuchstieren stammten. Die Dauer der einzelnen Versuchsreihen betrug zwischen vier und zehn Stunden, wobei auch in längeren Versuchen keine Reaktivitätsminderung der Gefäße festzustellen war. Vor der Durchführung komplexer Versuche wurden jeweils Kontrollvorläufe der einzelnen Substanzen erstellt. Dabei wurde darauf geachtet, daß die Konzentrationen und die Applikationsformen der Testvorläufe und der späteren Versuche einander entsprachen.

3. Applikationstechniken

3.1 Intravasale Applikation

Intravasal zu applizierende Pharmaka wurden in jeweils benötigter Molarität in Krebs-Ringer-Lösung gelöst. Ein vor der Rollpumpe an jedem zuführenden Schlauchstück angebrachtes T-Stück ermöglichte es, durch gleichzeitiges Abklemmen der einen und Öffnen der anderen Zuleitung einen kontinuierlichen schnellen Übergang zwischen zwei verschiedenen Lösungen herzustellen.

3.2 Extravasale Applikation

Extravasal zu applizierende Pharmaka wurden den Organbädern der einzelnen Gefäße entweder über eine Stegleitung aus einem Vorratsgefäß oder mittels einer Pipette zugeführt.

In den Vorratsgefäßen waren die Pharmaka wiederum in den jeweils benötigten Molaritäten in Krebs-Ringer-Lösung gelöst, während die beim Pipettieren verwendeten Lösungen eine um den Faktor 10^3 höhere Molarität aufweisen mußten, weil sich das eingestellte Pipettenvolumen von 40 μ l beim Einbringen in die Bäder, die ein Volumen von 40 ml hatten, wieder um den Faktor 10^3 verdünnte. Hierbei wurden Eppendorf-Pipetten verwendet. Bei der intra- und bei der extravasalen Applikation wurden die Pharmaka stets mit reiner Krebs-Ringer-Lösung ausgespült.

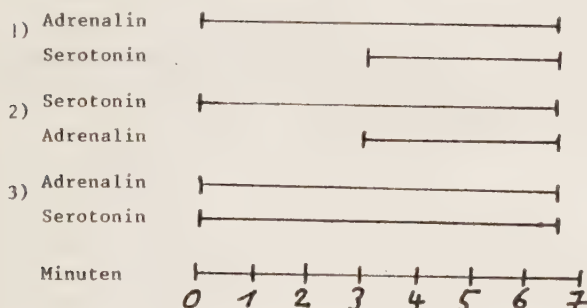
4. Übersicht über die Versuche

Der verstärkende Effekt zwischen Serotonin und den Katecholaminen wurde in diesen Versuchen systematisch untersucht mit dem Ziel, mögliche Gesetzmäßigkeiten der Wirkmechanismen aufzudecken. Dazu wurden zunächst Dosis/Wirkungs-Beziehungen für Serotonin und Adrenalin erstellt.

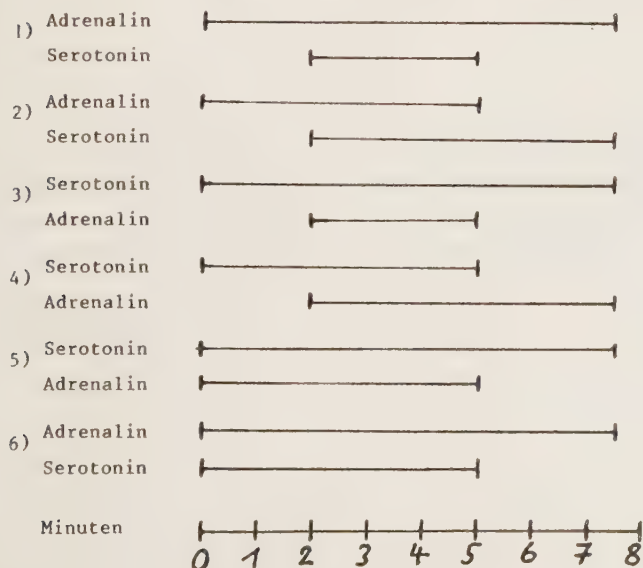
Für den Fall, daß die Verstärkung vom Applikationsort eines oder beider Agonisten abhängen sollte, wurden folgende Versuche durchgeführt:

- 1) Gabe von Adrenalin und Serotonin intravasal.
- 2) Gabe von Adrenalin intravasal und Serotonin extravasal.
- 3) Gabe von Adrenalin und Serotonin extravasal.
- 4) Gabe von Adrenalin extravasal und Serotonin intravasal.

Da aber auch eine Abhängigkeit von der Reihenfolge der Applikation denkbar wäre, wurde von den oben aufgeführten Versuchen ein signifikanter ausgewählt, wobei folgende Varianten untersucht werden konnten:



Von großem Interesse war auch, wie sich das Maximum nach erfolgter Verstärkung in Abhängigkeit von der Reihenfolge des Ausspülens verhalten werde. Analog zu der zweiten Versuchsanordnung ergaben sich damit folgende Versuche:



Um eine mögliche Konzentrationsabhängigkeit der Verstärkung darzustellen, wandten wir Serotonin und Adrenalin in verschiedenen molaren Konzentrationen an:

- 1) Serotonin 5×10^{-8} , Adrenalin 10^{-6} M (=mol/l)
- 2) Serotonin 5×10^{-8} , Adrenalin 10^{-7} M
- 3) Serotonin 10^{-6} , Adrenalin 10^{-6} M

Inwieweit die beiden Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sich in ihrer Wirkungsqualität im Rahmen der Verstärkung durch Serotonin unterscheiden würden, wurde ebenfalls untersucht. Dazu wurden Versuche in Verbindung mit Serotonin sowohl mit Adrenalin als auch mit Noradrenalin unter gleichen Bedingungen durchgeführt und miteinander verglichen.

5. Geräte

- 1) Hg-Manometer, Walther-Straub-Institut
- 2) Schreiber, Firma Abimed
- 3) Rollenpumpe, Firma Ismatec, Zürich
- 4) Analysenwaage, Firma E. Mettler, Zürich
- 5) Computer Commodore CBM 8032

6. Substanzen

- 1) Suprarenin (1:1000), Hoechst AG
- 2) Serotonin-Kreatininsulfat, E. Merck
- 3) L-Noradrenalin-L-tartrat, E. Merck
- 4) Aqua bidest
- 5) Krebs-Ringer-Lösung:

6,91 g NaCl
0,35 g KCl
0,144 g $MgSO_4$
0,296 g $MgSO_4 \times 7 H_2O$
0,163 g KG_2PO_4
0,277 g $CaCl_2$
2,10 g $NaHCO_3$
2,20 g Glukose
0,055 g Pyruvat
0,026 g Ca-Titriplex, auf 1 l Aquadest

7. Herstellung der für die Versuche benötigten Stammlösungen

7.1 Adrenalin

Zum Ansetzen einer 10^{-3} -molaren Adrenalin-Stammlösung wurden jeweils 1,83 ml Suprarenin^(R)-Lösung mit Krebs-Ringer-Lösung auf 10 ml aufgefüllt.

7.2 Serotonin

Um eine 10^{-3} -molare Serotonin-Stammlösung zu erhalten, lösten wir 20,27 mg Serotonin-Kreatininsulfat in 50 ml Krebs-Ringer-Lösung

7.3 Noradrenalin

Für eine 10^{-3} -molare Noradrenalin-Stammlösung wurden 16,9 mg L-Noradrenalin-L-tartrat in 50 ml Krebs-Ringer-Lösung gelöst.

Die zum Pipettieren und für die intravasale Applikation benötigten Molaritäten wurden durch Verdünnung der jeweiligen Stammlösungen mit Krebs-Ringer-Lösung erreicht.

8. Statistische Auswertung

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der Student-t-Test zum Vergleich zweier Mittelwerte angewandt. In den Versuchen, in denen die Versuchspräparate ihre eigene Kontrolle mit darstellten, konnten die Ergebnisse mit Hilfe des gepaarten t-Tests ermittelt werden (Clauß, Ebner, 1975).

Signifikanz war gegeben bei $p < 0,05$.

In den Tabellen steht

- + für $p < 0,05$
- ++ für $p < 0,01$
- +++ für $p < 0,001$

Der mittlere Fehler des Mittelwertes (Standarderror) wurde nach folgender Formel berechnet (Clauß, Ebner, 1975):

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

s_x = Standardabweichung in der Grundgesamtheit

n = Umfang jeder Stichprobe

9. Begriffserklärung

- 1) „Verstärkung“ und „überadditiver Effekt“ bedeuten das gleiche.
- 2) Als Interaktion wird im folgenden jegliches Zusammenwirken zweier Substanzen bezeichnet.
- 3) „Plateau“ wird ein Kurvenabschnitt genannt, der über einen gewissen Zeitraum hinweg einen konstanten Wert darstellt.
- 4) „Spülen“ oder „Ausspülen“ bedeutet im folgenden das Entfernen einer Substanz von ihrem Applikationsort.
- 5) Als „Aufsetzen“ wird die Applikation einer Substanz bezeichnet, nachdem eine bereits vorher gegebene Substanz ihr Plateau erreicht hatte.
- 6) i.vas. = intravasal.
- 7) i. B. = im Bad

IV. Ergebnisse

1. Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Adrenalin und Serotonin

1.1 Adrenalin

Adrenalin wurde sowohl intra- wie auch extravasal in den Dosierungen 10^{-7} M und 10^{-6} M appliziert. Bei der Dosierung 10^{-7} M ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede in der Wirkung zwischen i.vas. und i. B. Doch wirkt Adrenalin 10^{-6} M bei extravasaler Gabe deutlich stärker als bei intravasaler (s. Tab. 2 und Abb. 3).

Tab. 2 : Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Adrenalin (10^{-7} M und 10^{-6} M) intravasal (i.vas.) und extravasal (i. B.)

Adrenalin (M)	n	$\bar{x}$	SE
i.vas. 10^{-7}	15	2,18	0,58
i.vas. 10^{-6}	26	21,18	2,43
i. B. 10^{-7}	6	2,42	0,99
i. B. 10^{-6}	24	31,18	1,85

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

Die intravasal mit Adrenalin 10^{-6} M ausgelöste Kontraktion konnte extravasal schon bei einer Adrenalinkonzentration von 5×10^{-7} M erzielt werden (siehe Tab. 3, Abb. 4).

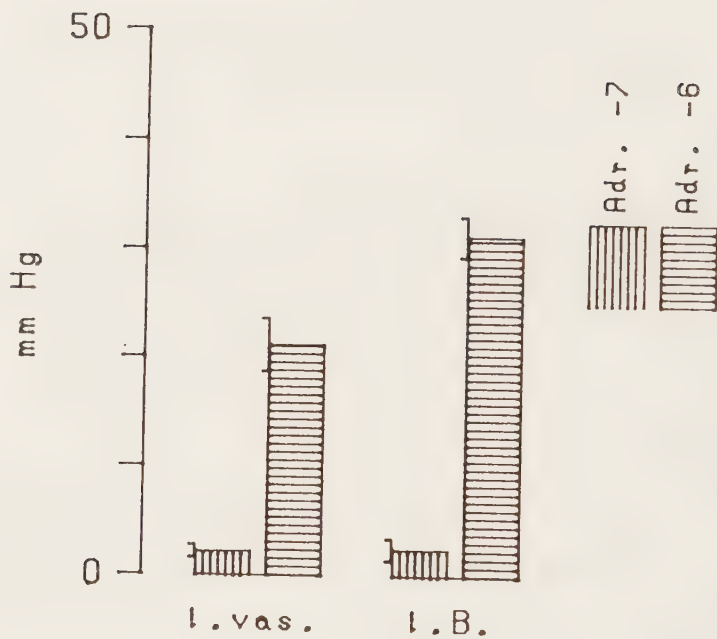


Abb. 3 : Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Adrenalin intra- und extravasal

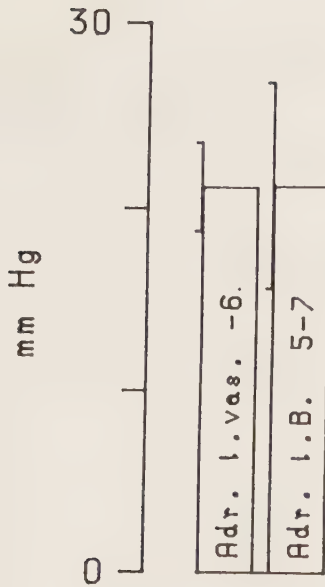


Abb. 4 : Dosis/Wirkungs-Vergleich von Adrenalin intra- und extravasal

Tab. 3 : Dosis/Wirkungs-Vergleich von Adrenalin 16^{-6} M intravasal (i.vas.) und Adrenalin 5×10^{-7} M extravasal (i. B.)

Adrenalin (M)		n	$\bar{x}$	SE
i.vas.	10^{-6}	26	21,18	2,43
i. B.	5×10^{-7}	4	21,30	5,62

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

1.2 Serotonin

Serotonin wurde sowohl intra- als auch extravasal in den Konzentrationen 5×10^{-8} , 10^{-7} und 10^{-6} M appliziert. Dabei zeigte sich, daß es extravasal in allen Konzentrationen stärkere Kontraktionen der Gefäße verursachte als in den entsprechenden Konzentrationen intravasal (s. Tab. 4, Abb. 5).

Tab. 4 : Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Serotonin 5×10^{-8} , 10^{-7} und 10^{-6} M intravasal (i.vas.) und extravasal (i. B.)

Serotonin (M)	n	$\bar{x}$	SE
i.vas. 5×10^{-8}	16	0,23	0,07
i.vas. 10^{-7}	16	2,27	0,44
i.vas. 10^{-6}	10	5,79	1,28
i. B. 5×10^{-8}	16	1,35	0,43
i. B. 10^{-7}	16	4,86	2,39
i. B. 10^{-6}	22	13,69	2,24

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

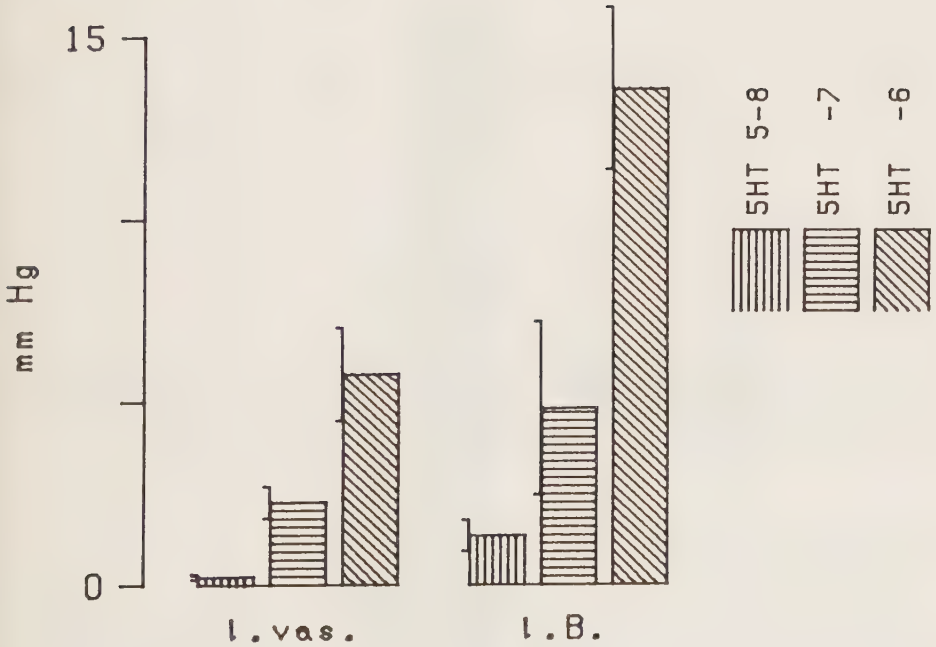


Abb. 5 : Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Serotonin intra- und extravasal.
Alle drei Serotoninkonzentrationen, 5×10^{-8} , 10^{-7} und 10^{-6} M,
verursachten extravasal eine deutlich stärkere Gefäßkontraktion
als intravasal.
5-HT = Serotonin

2. Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin in Abhängigkeit vom Applikationsort

Es gab vier Möglichkeiten, Adrenalin und Serotonin miteinander zu kombinieren.

Adrenalin i.vas.	=====
Serotonin i.vas.	=====
Adrenalin i.vas.	=====
Serotonin i. B.	=====
Adrenalin i. B.	=====
Serotonin i. B.	=====
Adrenalin i. B.	=====
Serotonin i.vas.	=====

Ferner:

Serotonin i.vas.	=====
Adrenalin i. B.	=====
Adrenalin i. B.	=====
Serotonin i.vas.	=====

Als Konzentration des Adrenalins wurden 10^{-6} , des Serotonins 5×10^{-8} M so gewählt, daß Serotonin in dieser Konzentration allein noch nicht kontrahierend wirkt. Diese Konzentrationen wurden in allen Versuchen beibehalten.

2.1 Adrenalin und Serotonin intravasal

Die Gabe von Adrenalin und Serotonin intravasal führte zu einer gegenüber den Einzelwirkungen deutlich gesteigerten, überadditiven Wirkung (s. Tab. 5, Abb. 6).

Tab. 5 : Interaktion zwischen Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M)
in Abhängigkeit vom Applikationsort. Adrenalin und Serotonin i.vas.

Substanz, i.vas. (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin	6	0,23	0,93
Adrenalin	6	15,47	4,65
Interaktion	6	39,03	6,17

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

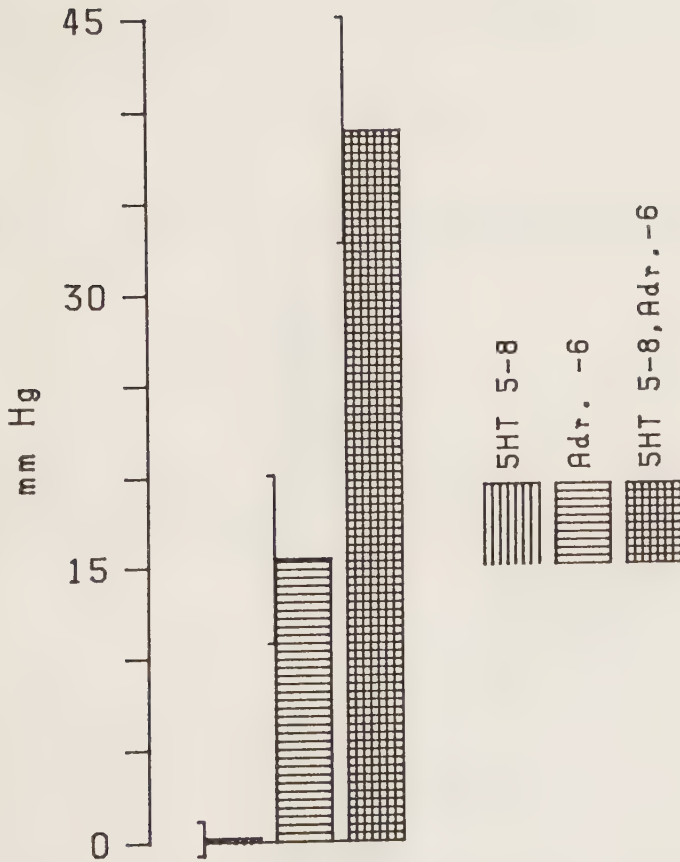


Abb. 6 : Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin intravasal.
Die Gabe von Serotonin 5×10^{-8} M intravasal und Adrenalin 10^{-6} M intravasal führte zu einer deutlichen überadditiven Wirkung.

2.2 Adrenalin intravasal und Serotonin extravasal

Obwohl Serotonin in gleichen Konzentrationen extravasal geringfügig stärker wirkte als intravasal (s. Abb. 5), hatte dies keine Auswirkungen auf den überadditiven Effekt. Das Maximum der Verstärkung erreichte einen Wert, der mit dem unter 2.1 beschriebenen vergleichbar war (s. Tab. 6).

Tab. 6 : Interaktion zwischen Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) in Abhängigkeit vom Applikationsort. Adrenalin intravasal (i.vas.) und Serotonin extravasal (i. B.)

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i. B.) 5×10^{-8}	17	2,42	0,68
Adr. (i.vas.) 10^{-6}	17	24,42	2,86
Serot./Adr. Interakt.	23	36,91	3,32

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

2.3 Adrenalin und Serotonin extravasal

In einer Konzentration von 10^{-6} M wirkte Adrenalin extravasal wesentlich stärker als intravasal, konnte aber durch Serotonin 5×10^{-8} M noch weiter verstärkt werden, was zur Folge hatte, daß sich auch die Maxima der Verstärkung nach oben verschoben (s. Tab. 7, Ab.7).

Tab. 7 : Interaktion zwischen Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) in Abhängigkeit vom Applikationsort. Adrenalin und Serotonin extravasal (i. B.)

Substanz (M) i. B.	n	$\bar{x}$	SE	
Serotonin 5×10^{-8}	6	0,15	0,31	
Adr. 10^{-6}	6	32,12	2,25	++
Serot./Adr. Interakt.	6	37,95	3,62	++

>

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

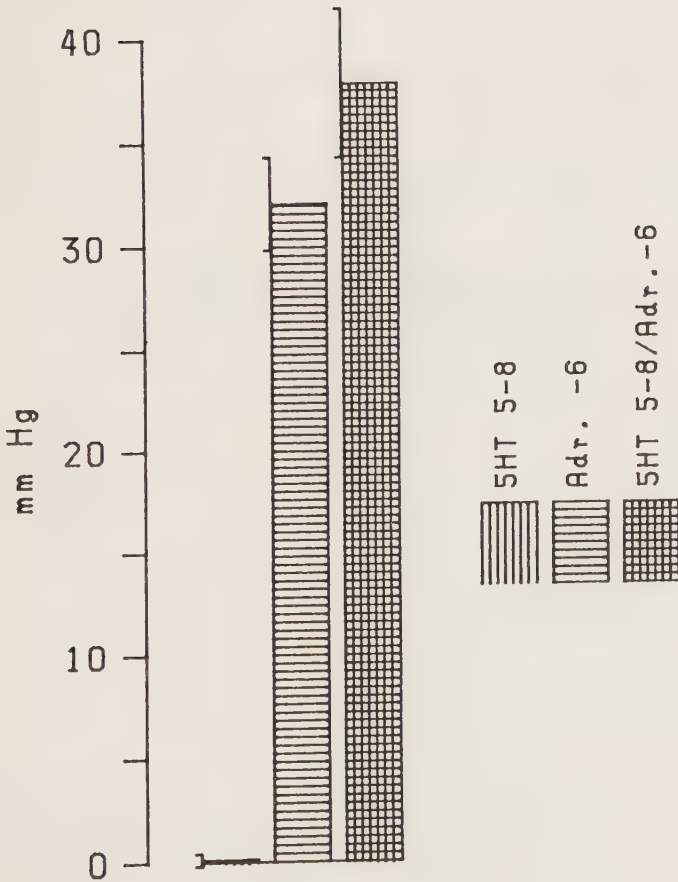


Abb. 7: Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin extravasal.
Die Gabe von Serotonin 5×10^{-8} M extravasal und Adrenalin 10^{-6} M extravasal führte zu einer, im Vergleich zu 2.1 (Abb. 6), relativ geringeren Verstärkung

2.4 Adrenalin extravasal und Serotonin intravasal

Dies war der einzige Fall, bei dem die Interaktion zusätzlich zu der Abhängigkeit von den gewählten Applikationsorten auch noch eine Abhängigkeit von der Reihenfolge der Hinzugabe zeigte.

a) Serotonin und Adrenalin (Serotonin zuerst appliziert)

Die schwache Wirkung von Serotonin 5×10^{-8} M intravasal und die starke Wirkung von Adrenalin 10^{-6} M extravasal zeigten eine deutliche Verstärkung, wenn Serotonin zuerst gegeben wurde (s. Tab. 8, Abb. 8).

Tab. 8: Interaktion zwischen Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) in Abhängigkeit von Applikationsort und -reihenfolge.
Adrenalin extravasal (i. B.), Serotonin intravasal (i. va.).
Serotonin zuerst appliziert.

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE	
Serotonin (i. vas.) 5×10^{-8}	5	0,04	0,16	
Adrenalin (i. B.) 10^{-6}	5	32,84	7,33	+
Serot./Adr. Interakt.	5	38,64	6,99	+ >

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

b) Adrenalin und Serotonin (Adrenalin zuerst appliziert)

Eine auffällige Ausnahme konnte beobachtet werden, wenn in dieser Anordnung der Applikationsorte Adrenalin zuerst appliziert und Serotonin aufgesetzt wurde. Dabei konnte Serotonin die adrenalinbedingte Gefäßkontraktion weder additiv noch überadditiv verstärken, sondern führte im Gegenteil zu einer deutlichen Gefäßdilatation, die auch durch Ausspülen von Serotonin nicht mehr rückgängig gemacht werden konnte; es blieb also ein verminderter Adrenalinrest zurück (s. Tab. 9, Abb. 9).

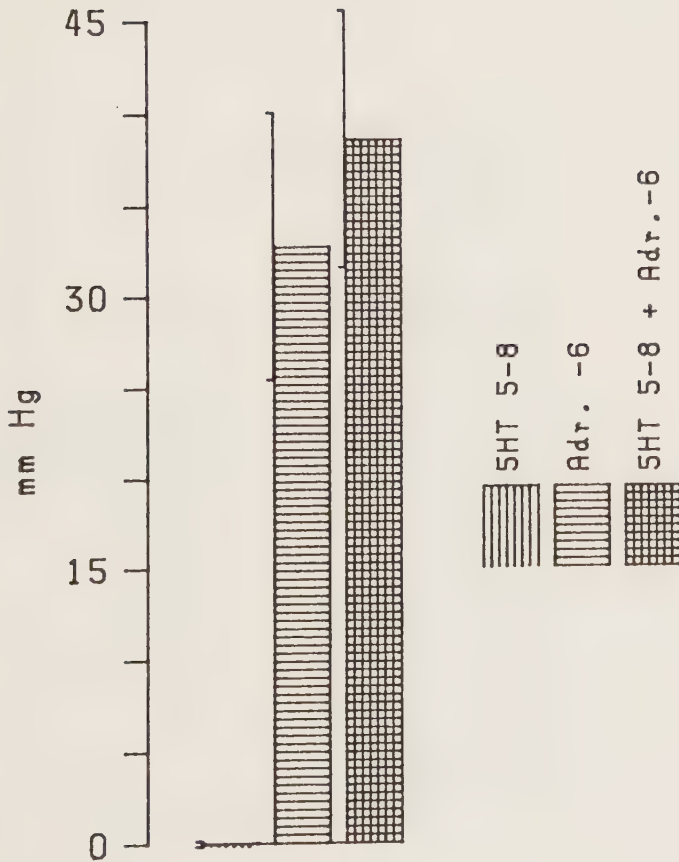


Abb. 8 : Interaktion zwischen Adrenalin 10^{-6} M extravasal (i. B.) und Serotonin 5×10^{-8} intravasal (i. vas.). Serotonin zuerst und Adrenalin danach appliziert führten zu einer Verstärkung, die ungefähr der aus 2.3 (Abb. 7) entspricht.

Tab. 9: Interaktion zwischen Adrenalin (10^{-6} M) und Serotonin (5×10^{-8} M) in Abhängigkeit von Applikationsort und -reihenfolge.
Adrenalin extravasal (i. B.), Serotonin intravasal (i.vas.).
Adrenalin zuerst appliziert.

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE	
Serotonin (i.vas.) 5×10^{-8}	5	0,04	0,17	
Adrenalin (i. B.) 10^{-6}	5	34,60	4,20	+
Adr./Serot. Interakt.	5	28,06	3,68	+ >

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

3. Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin intravasal in Abhängigkeit von der Reihenfolge der Applikation

Da sich bei den unter 2. durchgeführten Versuchen herausgestellt hatte, daß Adrenalin und Serotonin intravasal weniger stark als extravasal wirken, und sich die Verstärkung deshalb intravasal besser darstellen ließ, wurden die folgenden Versuche nur bei intravasaler Applikation durchgeführt. Zuerst wurde Serotonin 5×10^{-8} M und anschließend Adrenalin 10^{-6} M gegeben. Darauf wurde Adrenalin 10^{-6} M zuerst und Serotonin 5×10^{-8} M anschließend zugeführt. Zuletzt wurden Serotonin 5×10^{-8} M und Adrenalin 10^{-6} M beide gleichzeitig, als Gemisch, appliziert. Die Verstärkung erreichte in den zwei Fällen, in denen Adrenalin bzw. Serotonin zuerst gegeben wurde, in etwa die gleichen Maxima, im Fall der gleichzeitigen Applikation ein geringfügig erniedrigtes Maximum (s. Tab. 10, Abb. 10).

Tab. 10: Interaktion zwischen Serotonin 5×10^{-8} M intravasal (i.vas.) und Adrenalin 10^{-6} M intravasal (i.vas.) in Abhängigkeit von der Reihenfolge der Zugabe

Substanz i.vas. (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin 5×10^{-8}	6	0,23	0,93
Adrenalin 10^{-6}	6	15,47	4,65
Serot./Adr. Interaktion	6	39,03	6,17
Adr./Serot. Interaktion	6	38,78	7,48
(Adr./Serot.) Interaktion	6	35,78	8,05

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben
SE = Standarderror

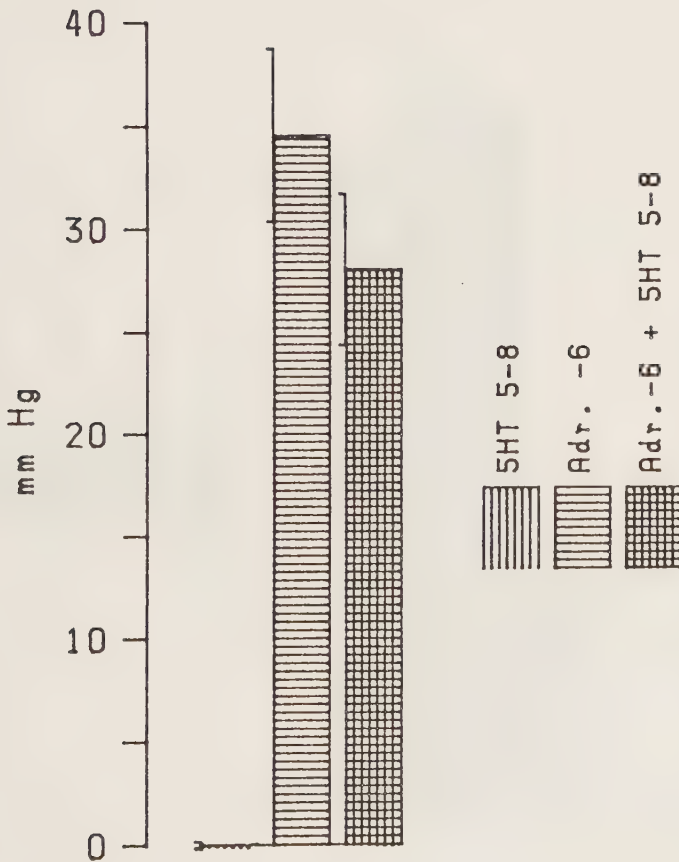


Abb. 9 : Interaktion zwischen Adrenalin 10^{-6} M extravasal und Serotonin 5×10^{-8} M intravasal. Adrenalin zuerst appliziert. Serotonin konnte die Adrenalinwirkung nicht verstärken, sondern wirkte dilatierend.

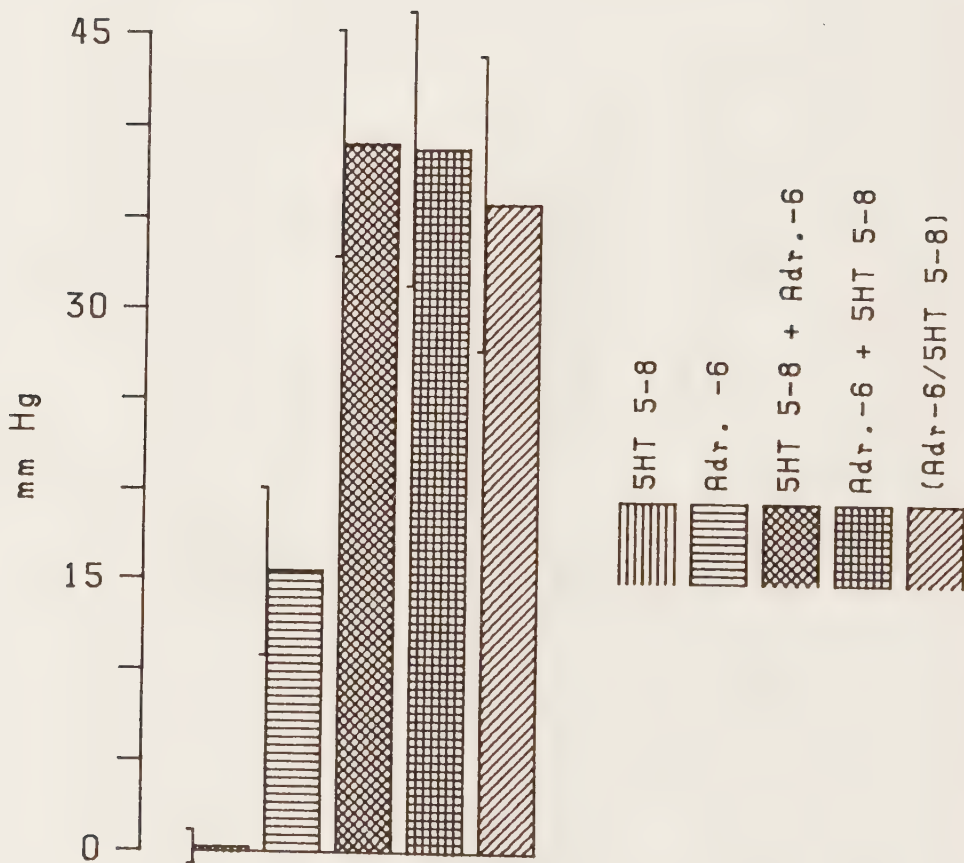


Abb. 10 : Interaktion zwischen Serotonin 5×10^{-8} M intravasal und Adrenalin 10^{-6} M intravasal in Abhängigkeit von der Reihenfolge der Applikation

4. Abbau der Verstärkung zwischen Serotonin und Adrenalin in Abhängigkeit von der Reihenfolge des Ausspülens

Mit diesem Verfahren sollten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, in welchem Maße sich der Überadditive Effekt der Interaktion durch Entfernung der daran beteiligten Substanzen aufheben läßt, welche Rolle die Reihenfolge des Entfernens dabei spielt und mit welcher Restwirkung die verbleibende Substanz noch auf das Gefäß einwirkt.

Da Serotonin in der verwendeten Konzentration von 5×10^{-8} M im Gegensatz zu Adrenalin extravasal nur unwesentlich stärker wirkte als intravasal, wurde in dieser Versuchsreihe Serotonin extravasal und Adrenalin intravasal appliziert, damit die variierenden Ausspülvorgänge übersichtlicher dargestellt werden konnten.

Zunächst sollte gezeigt werden, wie sich die Gefäßkontraktion verhält, wenn man die als zweites gegebene Substanz zuerst ausspült. Im Anschluß daran wurde untersucht, wie der Abbau der Verstärkung erfolgt, wenn die zuerst applizierte Substanz auch als erste entfernt wird.

Eine weitere mögliche Variante war das Entfernen von Adrenalin oder Serotonin nach gleichzeitiger Applikation beider Substanzen. Um eine absolut gleichzeitige Applikation zu gewährleisten, mußten wir hier ein Gemisch von Serotonin und Adrenalin verwenden. Das hatte zur Folge, daß die beiden Substanzen entweder intravasal oder extravasal gegeben werden mußten. In diesem Fall wurden sie intravasal gegeben.

4.1 Entfernen der als zweites gegebenen Substanz

a) Adrenalin

Es wurde Serotonin appliziert und nach Erreichen eines Plateaus Adrenalin aufgesetzt. Sobald die resultierende Wirkung ihr Maximum erreicht hatte, d. h. die auf dem Schreiber aufgezeichnete Druckänderung ihren höchsten Wert in Form eines Plateaus darstellte, wurde Adrenalin durch Ausspülen entfernt. Die Serotonin-Restwirkung, die dabei zu beobachten war, bleibt geringfügig über dem Kontrollwert (s. Tab. II und Abb. II).

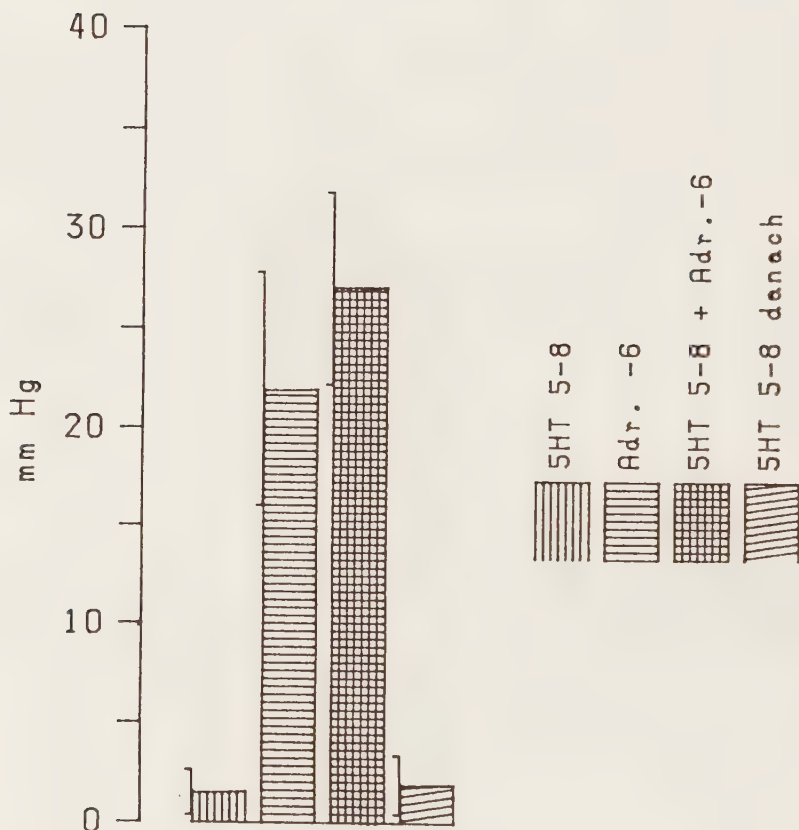


Abb. 11: Auf Serotonin 5×10^{-8} M extravasal wurde Adrenalin 10^{-6} M intravasal aufgesetzt und Adrenalin zuerst ausgespült. Die verbleibende Serotoninwirkung war nur geringfügig größer als der Serotonin-Kontrollwert.

Tab. 11: Adrenalin (10^{-6} M) intravasal (i.vas.) auf Serotonin (5×10^{-8} M) extravasal (i. B.) aufgesetzt und zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	5	1,52	1,13
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	5	21,90	5,87
Serot./Adr. Interakt.	5	26,98	4,80
Serot. nach Adr.-Ausspül.	5	1,94	1,47

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

b) Serotonin

Hier wurde analog zu a) verfahren, d.h. zuerst Adrenalin, dann Serotonin appliziert und Serotonin zuerst ausgespült. Darauf konnte man eine gegenüber dem Kontrollwert stark verminderte Adrenalinwirkung beobachten (s. Tab. 12 und Abb. 12).

Tab. 12: Serotonin (5×10^{-8} M) extravasal (i. B.) auf Adrenalin (10^{-6} M) intravasal (i.vas.) aufgesetzt und zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE	
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	7	1,34	0,80	
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	7	29,96	3,81	++
Adr./Serot. Interakt.	7	40,64	4,65	
Adr. nach Serot.-Ausspül.	7	25,10	3,01	++

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

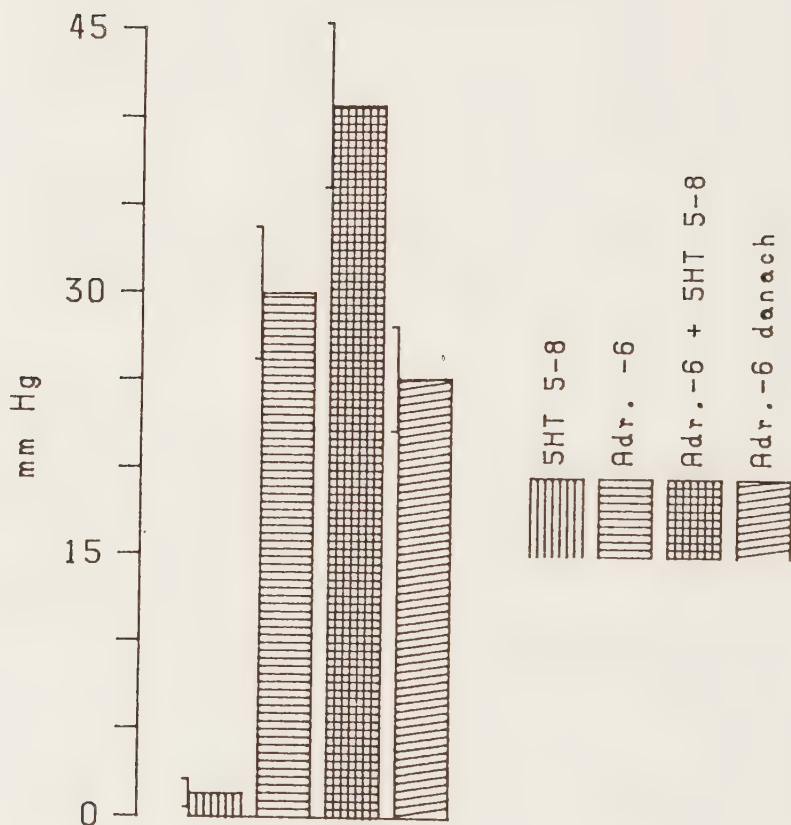


Abb. 12: Auf Adrenalin 10^{-6} M intravasal wurde Serotonin 5×10^{-8} M extravasal aufgesetzt und Serotonin zuerst ausgespült. Die verbleibende Adrenalin-Restwirkung war deutlich kleiner als der Adrenalin-Kontrollwert.

4.2 Entfernen der zuerst gegebenen Substanz

a) Adrenalin

Adrenalin (10^{-6} M) wurde appliziert, nach Erreichen eines Plateaus wurde Serotonin (5×10^{-8} M) aufgesetzt und Adrenalin anschließend als erstes ausgespült, wobei die Restwirkung des Serotonins nicht signifikant über dem Kontrollwert lag (s. Tab. 13 und Abb. 13).

Tab. 13 : Adrenalin (10^{-6} M) intravasal (i.vas.) appliziert, Serotonin (5×10^{-8} M) extravasal (i. B.) aufgesetzt und Adrenalin zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	7	1,34	0,80
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	7	29,96	3,81
Adr./Serot. Interakt.	7	40,86	4,55
Serot. nach Adr.-Ausspül.	7	1,51	0,38

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

b) Serotonin

Auf Serotonin (5×10^{-8} M) wurde Adrenalin (10^{-6} M) aufgesetzt und Serotonin zuerst entfernt. In diesem Versuch war die Restwirkung des Adrenalins gegenüber dem Kontrollwert signifikant verringert (s. Tab. 14 und Abb. 14).

Tab. 14 : Serotonin (5×10^{-8} M) extravasal (i.B.) appliziert, Adrenalin (10^{-6} M) intravasal (i.vas.) aufgesetzt und Serotonin zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	7	0,06	0,08
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	7	28,27	4,14
Serot./Adr. Interakt.	7	34,21	4,96
Serot.-Ausspül.	7	19,51	3,96

+
+ }

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
se = Standarderror

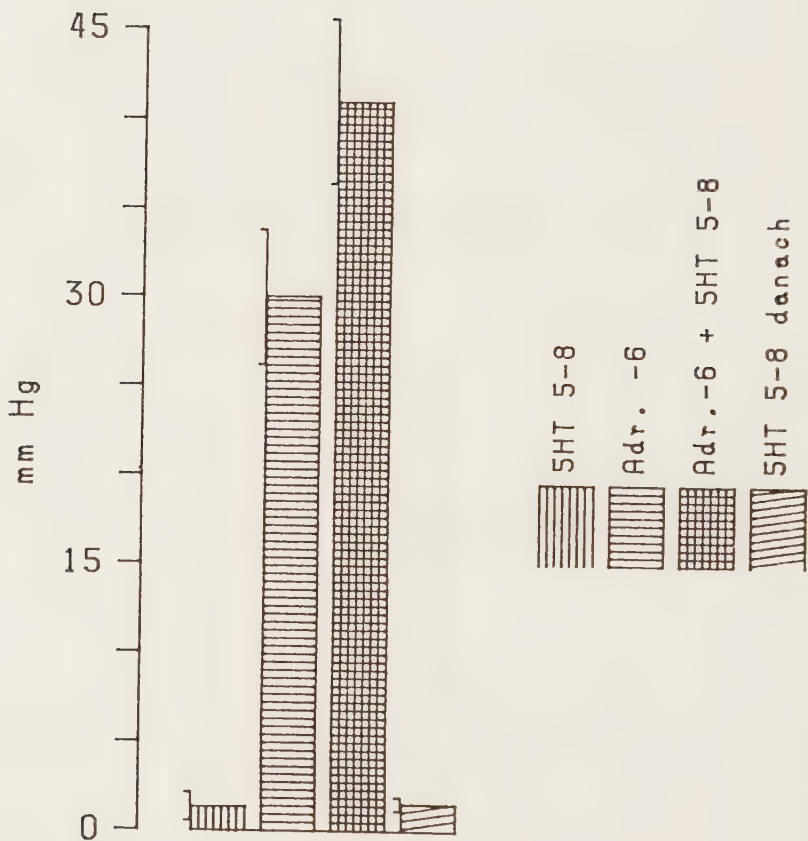


Abb. 13 : Auf Adrenalin 10^{-6} M intravasal wurde Serotonin 5×10^{-8} M extravasal aufgesetzt und Adrenalin zuerst ausgespült. Der verbleibende Serotonin-Restwert entsprach annähernd dem Serotonin-Kontrollwert.

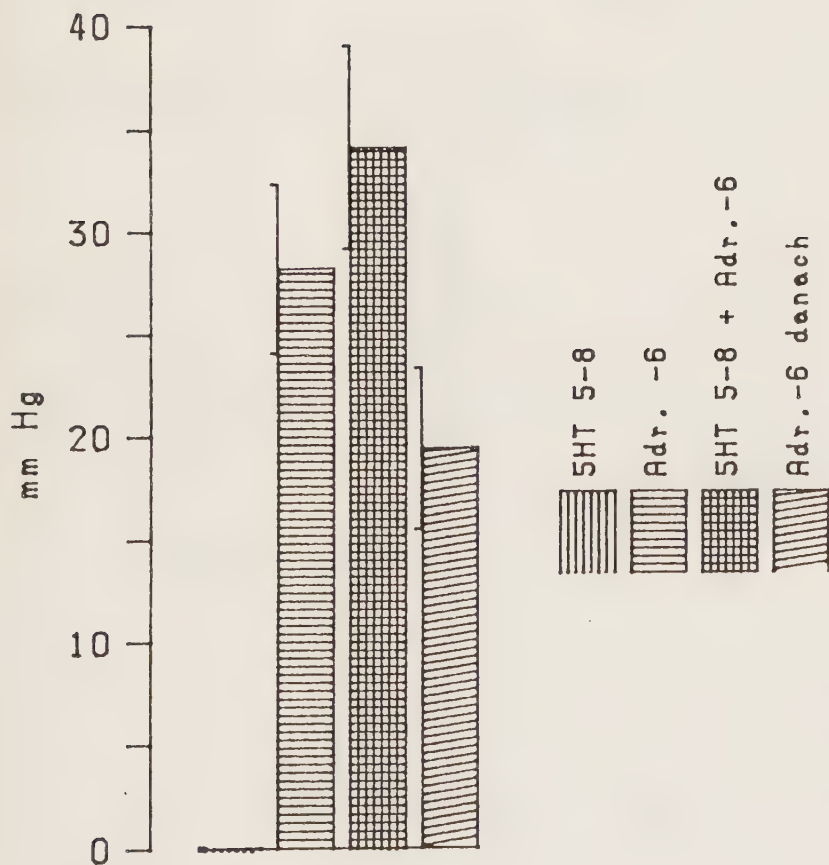


Abb. 14 : Auf Serotonin 5×10^{-8} M extravasal wurde Adrenalin 10^{-6} M intravasal aufgesetzt und Serotonin zuerst ausgespült. Die verbleibende Adrenalin-Restwirkung war gegenüber dem Adrenalin-Kontrollwert stark verringert.

4.3 Ausspülen einer Substanz nach gleichzeitiger Applikation von

Serotonin und Adrenalin

In diesem Versuch wurden Serotonin und Adrenalin in der jeweils entsprechenden Molarität in Krebs-Ringer-Lösung gelöst und die Gefäße mit den beiden Substanzen perfundiert. Dann wurde in zwei getrennten Versuchen jeweils eines der beiden Pharmaka als erstes entfernt.

a) Adrenalin

Nach Applikation von Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) intravasal wurde nach Erreichen eines Plateaus Adrenalin entfernt, das heißt, die Gefäße wurden nur noch mit serotoninhaltiger Krebs-Ringer-Lösung perfundiert. Wie bei 4.1.a) und 4.2.a) konnte durch Entfernung des Adrenalins ein gegenüber dem Kontrollwert leicht erhöhter Serotonin-Endwert erreicht werden (siehe Tab. 15 und Abb. 15).

Tab. 15 : Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) gleichzeitig intravasal (i.vas.) appliziert und Adrenalin zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.vas.) 5×10^{-8}	6	0,23	0,93
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	6	15,47	4,65
(Serot./Adr.) Interakt.	6	34,17	8,07
Serot. nach Adr.-Ausspül.	6	1,37	0,19

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

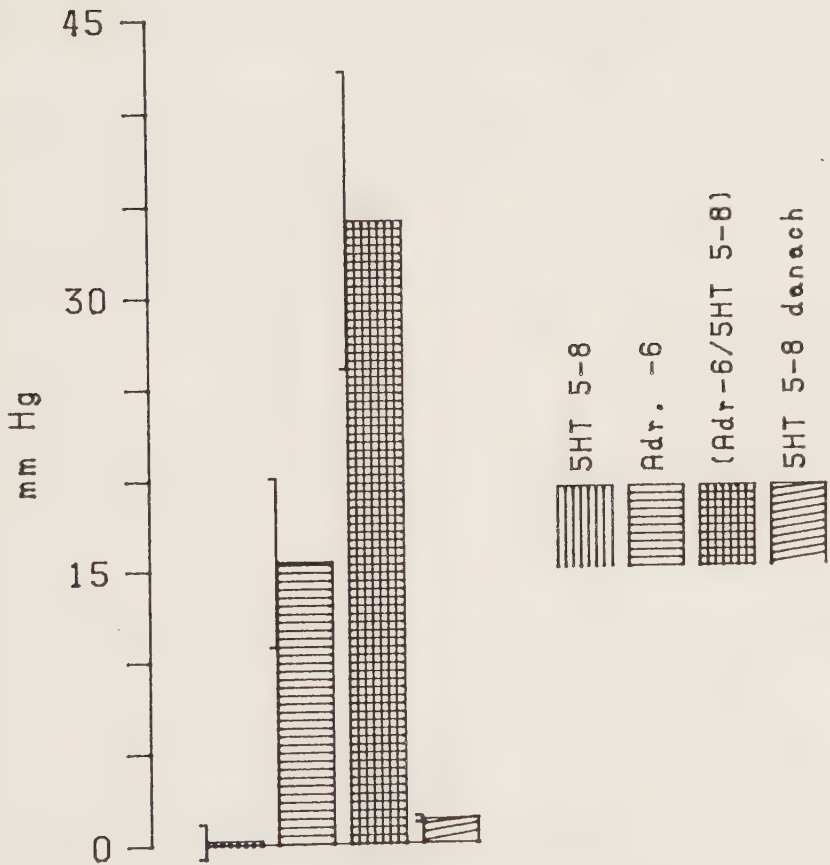


Abb. 15 : Serotonin 5×10^{-8} M und Adrenalin 10^{-6} M gleichzeitig intravasal appliziert. Nachdem Adrenalin zuerst ausgespült worden war, ergab sich ein gegenüber dem Serotonin-Kontrollwert leicht erhöhter Serotonin-Restwert.

b) Serotonin

Hier wurde nach Applikation des Monoamingemisches Serotonin zuerst ausgespült. Auch in diesem Fall war die Adrenalin-Restwirkung gegenüber dem Kontrollwert signifikant verringert (s. Tab. 16 und Abb. 16).

Tab. 16 : Serotonin (5×10^{-8} M) und Adrenalin (10^{-6} M) gleichzeitig intravasal (i.vas.) appliziert und Serotonin zuerst ausgespült

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.vas.) 5×10^{-8}	6	0,23	0,94
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	6	15,47	4,65
Serot./Adr. Interakt.	6	35,78	8,05
Adr. nach Serot.-Ausspül.	6	4,07	0,69

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

5. Abhängigkeit der Verstärkung von der Konzentration der Einzelsubstanz

Eine weitere Frage war, wie sich das Maximum der Verstärkung ändern würde, wenn man die Konzentrationen der Pharmaka variierte.

Da Serotonin 5×10^{-8} eine sehr geringe Wirkung besaß, wurde in einem Versuch bei gleichbleibender Adrenalinkonzentration die Serotoninkonzentration auf 10^{-6} M erhöht.

Andererseits war die Wirkung des Adrenalins bei 10^{-6} M ausreichend, um eine Verstärkung mit geringen Serotoninkonzentrationen zu bewirken, weshalb in einem weiteren Versuch untersucht wurde, ob geringere Dosierungen des Adrenalins bei gleichbleibend geringer Serotoninkonzentration auch noch in der Lage waren, Verstärkungen zu verursachen.

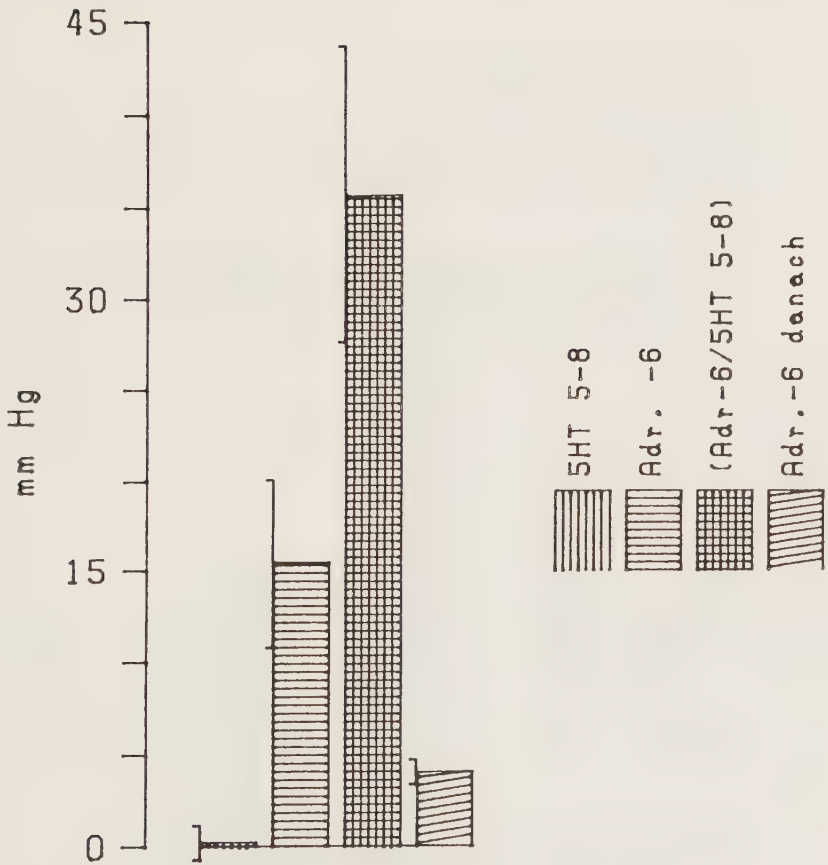


Abb. 16 : Serotonin 5×10^{-8} M und Adrenalin 10^{-6} M gleichzeitig intravasal appliziert. Nachdem Serotonin zuerst ausgespült worden war, ergab sich eine gegenüber dem Adrenalin-Kontrollwert sehr stark verringerte Adrenalin-Restwirkung

5.1 Erhöhung der Serotoninkonzentration

Wurde die Serotoninkonzentration von 5×10^{-8} M auf 10^{-6} M erhöht, so ergab dies nicht nur höhere Werte der Serotoninwirkung, sondern auch eine überadditive Kombinationswirkung (s. Tab. 17 und Abb. 17).

5.2 Erniedrigung der Adrenalinkonzentration

Wurde die Adrenalinkonzentration von 10^{-6} M auf 10^{-7} M gesenkt, so wurden nur noch minimale Werte gemessen, wobei Adrenalin jetzt mit Serotonin keinen überadditiven Effekt mehr auslösen konnte (s. Tab. 18 und Abb. 18).

Tab. 17 : Abhängigkeit der Verstärkung von der Erhöhung der Serotoninkonzentration von 5×10^{-8} M auf 10^{-6} M bei gleichbleibender Adrenalinkonzentration (10^{-6} M). Adrenalin intravasal (i.vas.), Serotonin extravasal (i. B.)

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	5	1,52	1,13
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	5	21,90	5,87
Serot./Adr. Interaktion	5	26,98	4,80
Serot. (i.B.) 10^{-6}	4	14,1	2,11
Adr. (i.vas.) 10^{-6}	4	23,08	3,97
Serot./Adr. Interaktion	4	48,4	7,15

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

Tab. 18 : Abhängigkeit der Verstärkung von der Erniedrigung der Adrenalinkonzentration von 10^{-6} M auf 10^{-7} M bei gleichbleibender Serotoninkonzentration (5×10^{-8} M). Adrenalin intravasal (i.vas.), Serotonin extravasal (i. B.)

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	5	1,52	1,13
Adrenalin (i.vas.) 10^{-6}	5	21,9	5,87
Serot./Adr. Interaktion	5	26,98	4,80
Serotonin (i.B.) 5×10^{-8}	4	2,20	1,28
Adrenalin (i.vas.) 10^{-7}	4	1,25	0,52
Serot./Adr. Interaktion	4	2,60	1,23

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben
SE = Standarderror

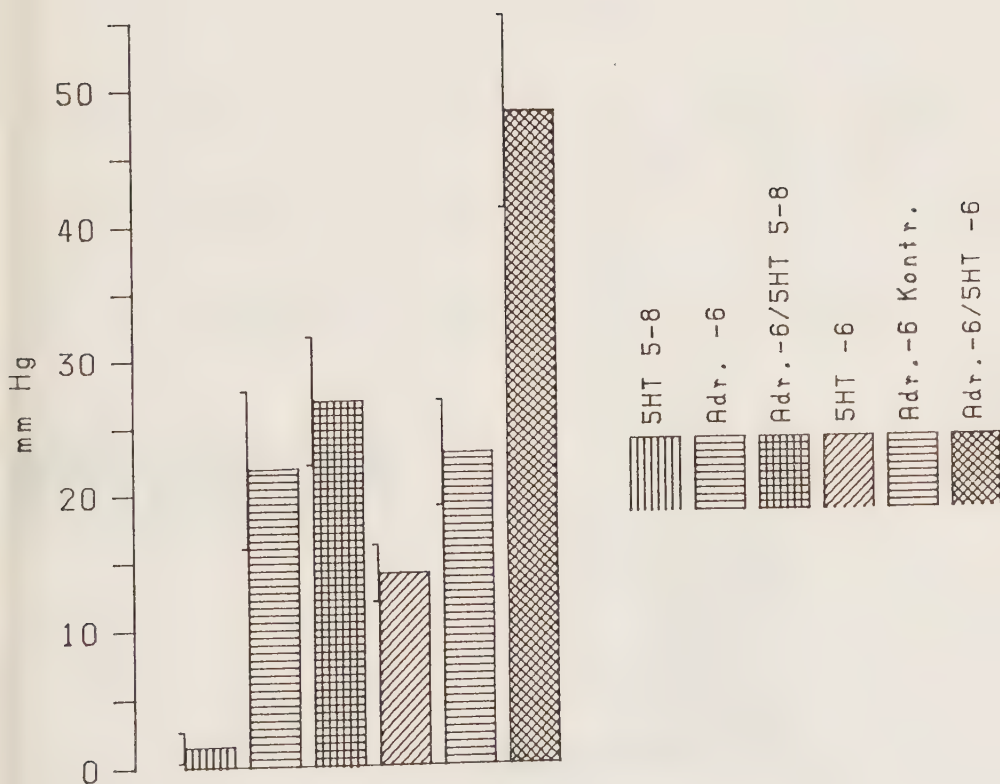


Abb. 17 : Interaktion zwischen Adrenalin intravasal und Serotonin extravasal in Abhängigkeit von der Erhöhung der Serotoninkonzentration

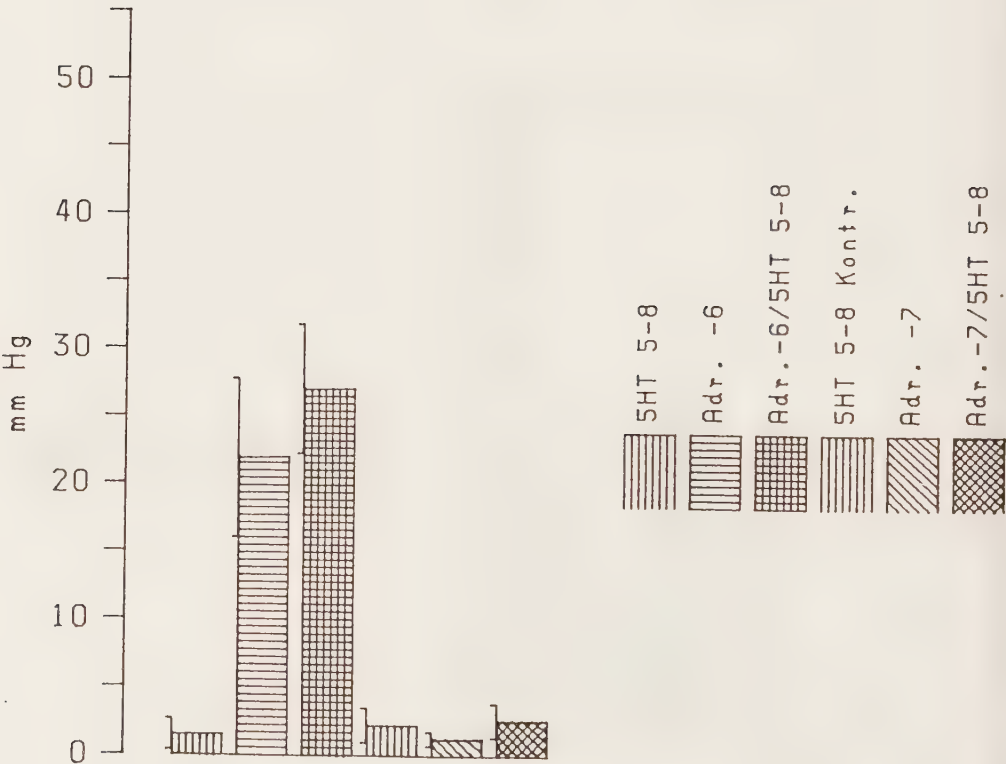


Abb. 18 : Interaktion zwischen Adrenalin intravasal und Serotonin extravasal in Abhängigkeit von der Erniedrigung der AdrenalinKonzentration. Adrenalin 10^{-7} und Serotonin 5×10^{-8} M konnten keinen überadditiven Effekt mehr auslösen.

5.3 Vergleich der Kombinationswirkungen

Wie unter 1.1, Abb. 3, bereits gezeigt, wirken bestimmte Konzentrationen von Adrenalin extravasal stärker als intravasal. Es war nun von Interesse, ob extravasal eine Konzentration von 5×10^{-7} M, die, wie unter 1.1, Abb. 4, beschrieben, die gleiche Wirkung wie Adrenalin 10^{-6} M intravasal hatte, die gleiche Verstärkung hervorrufen werde wie Adrenalin 10^{-6} M intravasal. Wie Abb. 19 zeigt, wirkt Adrenalin 10^{-6} M extravasal wesentlich stärker als intravasal und erzeugt auch eine daraus resultierende stärkere Interaktion. Wie schon erwähnt, wirkt dagegen Adrenalin 5×10^{-7} M extravasal genauso stark wie Adrenalin 10^{-6} M intravasal. Hier konnte nun gezeigt werden, daß auch die Verstärkung in beiden Fällen gleich stark ausfällt. Die Konzentration und der Applikationsort des Serotonins blieben stets unverändert mit 5×10^{-8} M und intravasal (Siehe Tab. 19 und Abb. 19.)

Tab. 19: Interaktion zwischen Adrenalin 10^{-6} M intravasal (i.vas.) und 10^{-6} bzw. 5×10^{-7} M extravasal (i.B.). Serotonin 5×10^{-8} M immer unverändert.

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Adrenalin (i.B.) 10^{-6}	6	32,12	2,25
Serot./Adr. Interaktion	6	37,95	3,62
Adrenalin (i.B.) 5×10^{-7}	4	21,30	5,60
Serot./Adr. Interaktion	4	27,30	5,80
Adr. (i.vas.) 10^{-6}	5	21,90	5,87
Serot./Adr. Interaktion	5	26,98	4,80

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

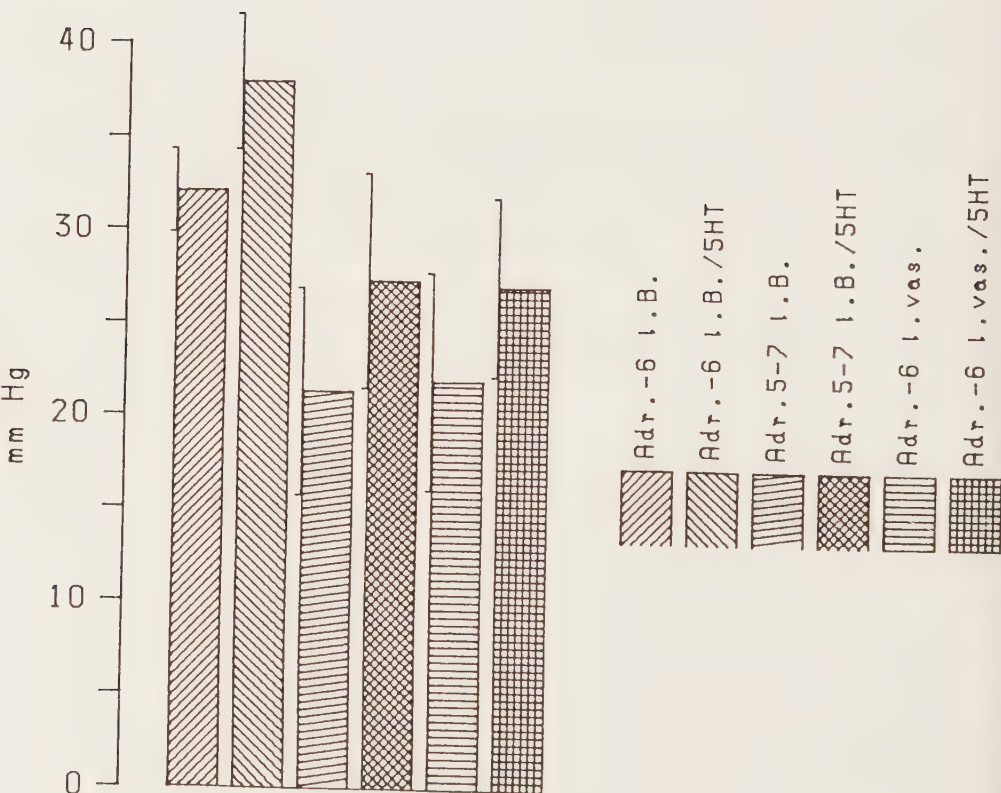


Abb. 19 : Interaktion zwischen Adrenalin (intravascular - extravascular mit Konzentrationserniedrigung) und Serotonin. Adrenalin 5×10^{-7} M extravascular (i.B.) und 10^{-6} M intravascular (i.vas.) ergeben gleiche Verstärkung.

6. Vergleich der Interaktion zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Noradrenalin

Inwieweit sich die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin in ihrem Zusammenwirken mit Serotonin und der daraus resultierenden Verstärkung voneinander unterscheiden, sollte ein direkter Vergleich beider Katecholamine zeigen. Dazu wurden für Adrenalin und Noradrenalin jeweils folgende Versuche durchgeführt:

- Serotonin appliziert, Katecholamin aufgesetzt
- Katecholamin appliziert, Serotonin aufgesetzt
- Serotonin und Katecholamin gleichzeitig appliziert.

Die gewonnenen Ergebnisse belegen, daß Noradrenalin in allen drei Fällen sowohl eine geringere Einzelwirkung besaß als auch in der Interaktion mit Serotonin nur eine geringere Verstärkung auszulösen imstande war. Die Konzentrationen der Reaktionspartner und die Applikationsorte waren für beide Katecholamine jeweils identisch (s. Tabelle und Abbildung 20).

Tab. 20 : Vergleich der Einzelwirkung und der Interaktion von Adrenalin 10^{-6} M und Noradrenalin 10^{-6} M mit Serotonin 5×10^{-8} M. Alle Substanzen intravasal (i.vas.)

Substanz (M)	n	$\bar{x}$	SE
Serotonin	6	0,22	0,22
Adrenalin	6	19,28	5,50
Serot. + Adr. Interaktion	6	31,73	8,42
Adr. + Serot. Interaktion	6	29,15	6,72
(Adr./Serot.) Interaktion	6	24,88	6,12
Serotonin	6	0,22	0,22
Noradr.	6	11,57	3,82
Serot. + Noradr. Interakt.	6	21,58	5,99
Noradr. + Serot. Interakt.	6	16,30	4,41
(Noradr./Serot.) Interakt.	6	14,92	4,23

Die Mittelwerte der Spannungsänderungen ($\bar{x}$) sind in mm Hg angegeben.
SE = Standarderror

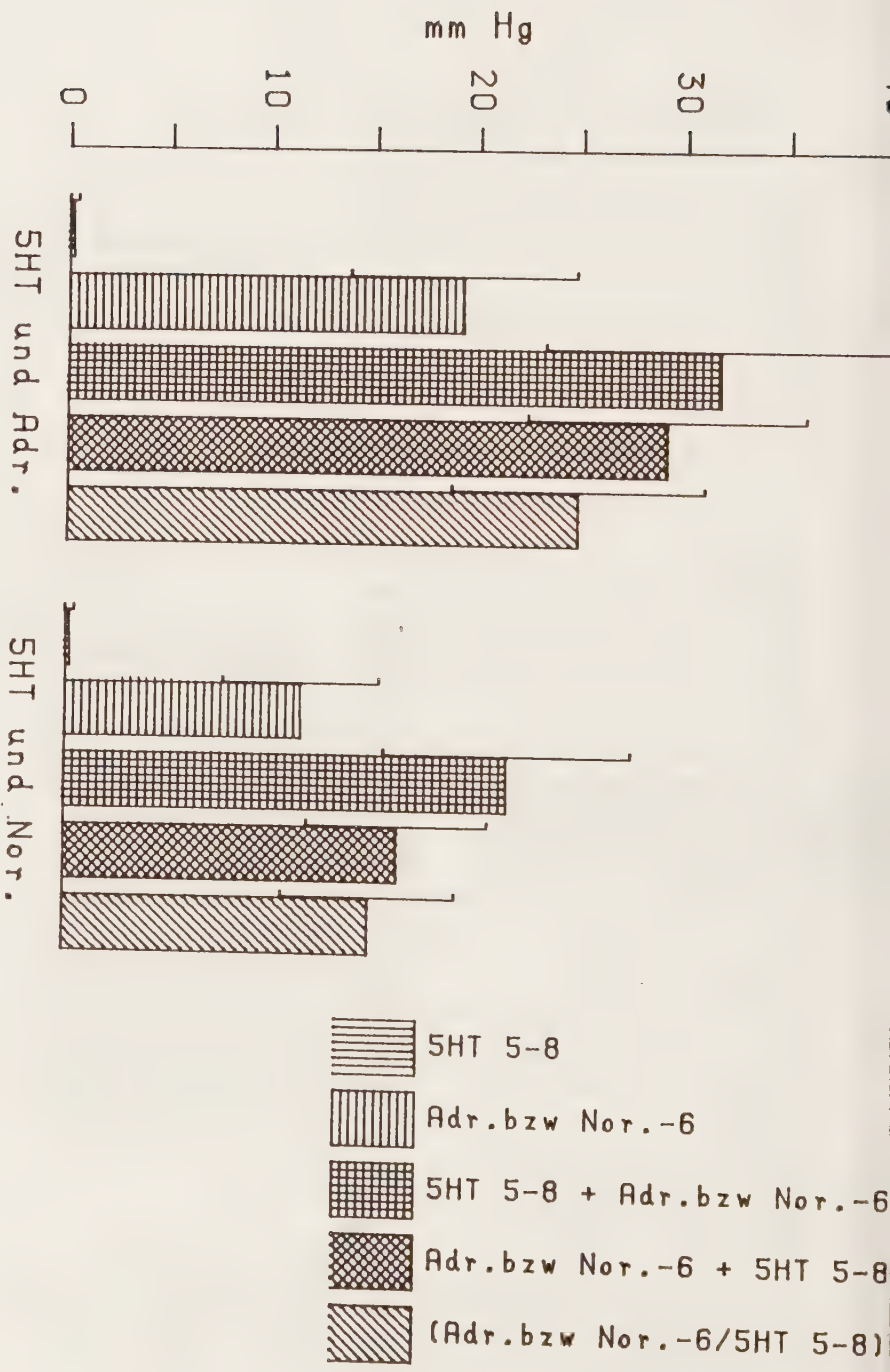


Abb. 20 : Vergleich der Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin jeweils 10^{-6} M intravasal sowie der Wechselwirkungen beider Katecholamine mit Serotonin (5-HT) 5×10^{-8} M intravasal. Sowohl die Noradrenalinwirkung als auch die Interaktion mit Serotonin fiel deutlich geringer aus als bei Adrenalin.

V. Diskussion

1. Methodik

Im Gegensatz zu den vor allem früher oft angewandten Spiralschnittpräparaten (Sutter, 1965) hatte die hier verwendete Form der Präparation den Vorteil, Präparate zu gewinnen, bei denen zum einen das Endothel völlig unversehrt und zum anderen eine eindeutige Trennung der Applikationsorte möglich war, d. h. eine getrennte intra- und extravasale Applikation.

Die Entscheidung, Venen als Versuchspräparate zu wählen, war durch die Frage bedingt, inwieweit die von verschiedenen Autoren schon beschriebene Interaktion zwischen Serotonin und Katecholaminen an Arterien (De la Lande, 1966) auch auf Venen zutrifft.

Die In-vitro-Versuche an isolierten Venen eignen sich zwar gut für die Darstellung spezifischer Wirkungsmechanismen, doch ist bei der Übertragung der Ergebnisse auf In-vivo-Verhältnisse Vorsicht geboten. Das Venenendothel ist im In-vitro-Versuch unter Umständen einer stärker konzentrierten Substanzlösung und einem länger dauernden Kontakt ausgesetzt als unter In-Vivo-Bedingungen.

Bei strömungskonstanter Perfusion sind Tonusänderungen der Gefäße proportional zu Änderungen des Perfusionsdruckes. Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz (Kuchling, 1977) gilt:

$$\frac{V}{t} = \frac{\Delta p \cdot r^4 \cdot \pi}{l \cdot 8 \cdot \eta}$$

Die Formelzeichen bedeuten:

Δp = Druckdifferenz zwischen Gefäßanfang und -ende

r = Gefäßradius

l = Gefäßlänge

η = dynamische Viskosität

$\frac{V}{t}$ = Durchflußmenge / Zeit (ml / min)

Durch Umstellung der Gleichung nach Δp erhält man:

$$\Delta p = \frac{\frac{V}{t} \cdot 8 \cdot \eta \cdot l}{r^4 \cdot \pi}$$

Da die Größen $\frac{V}{t}$, η und l in den vorliegenden Versuchsanordnungen konstant sind, ergibt sich für sie die Konstante k , was für das Hagen-Poiseuille-Gesetz bedeutet:

$$\Delta p = \frac{1}{r^4} \cdot k$$

Der Druckabfall Δp am Gefäß ist also umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius.

Der vom Hg-Manometer erfaßte Perfusionsdruck ($p_{\text{perf.}}$) setzt sich additiv zusammen aus dem Druckabfall am Gefäß (Δp) und aus dem Druckabfall an zu- und ableitenden PVC-Schläuchen ($\Delta p_{\text{Leitung}}$):

$$p_{\text{perf.}} = \Delta p + \Delta p_{\text{Leitung}}$$

Da p_{Leitung} konstant und zudem sehr gering ist (1 bis 3 mm Hg), können Veränderungen des Perfusionsdruckes allein auf die Radiusänderungen des Gefäßes zurückgeführt werden: je kleiner der Gefäßradius, desto größer wird der Perfusionsdruck.

2. Ergebnisse - Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin

Ein Vergleich gleicher Konzentrationen Adrenalin an isolierten, perfundierten Venen intra- und extravasal zeigt, daß geringere Konzentrationen (10^{-7} mol/l) an beiden Applikationsorten ungefähr gleiche Kontraktionen hervorriefen, während höhere Konzentrationen (10^{-6} mol/l) extravasal wesentlich stärkere Kontraktionen erzeugten.

Um gleich starke Kontraktionen zu erzeugen, war extravasal nur eine halb so große Konzentration erforderlich wie intravasal. Gleiche Konzentrationen von Serotonin zeigten extravasal grundsätzlich erheblich stärkere Wirkungen. Der Grund hierfür scheint zu sein, daß intravasal applizierte Monoamine zunächst die Endothelbarriere überwinden müssen, um das Erfolgsorgan Muskelzelle bzw. Rezeptor erreichen zu können.

Für den überadditiven Effekt konnte eine deutliche, von der Konzentration der Einzelsubstanzen abhängige Dosis/Wirkungs-Beziehung beobachtet werden. Eine Verstärkung konnte nur dann erreicht werden, wenn zumindest eine der beiden Substanzen noch eine deutlichere Wirkung für sich allein hatte. Wurden beide Substanzen so konzentriert, daß die Eigenwirkungen nur noch minimal waren, so war keine Verstärkung mehr zu erzielen. Wurden hingegen beide Substanzen so konzentriert, daß jede für sich allein eine deutliche Wirkung besaß, so ergab sich eine wesentlich größere Verstärkung.

Wie schon oben erwähnt, konnten verschiedene Adrenalin-Konzentrationen intravasal und extravasal gleich starke Gefäßkontraktionen und auch gleich große Verstärkungen erzeugen. Dies läßt den Schluß zu, daß der überadditive Effekt konzentrationsabhängig ist. Ein Vergleich der überadditiven Effekte intravasal und extravasal zeigt, daß der überadditive Effekt direkt von der Stärke der von Adrenalin ausgelösten Kontraktion abhängig ist. Eine ähnliche Abhängigkeit ist für das Serotonin wahrscheinlich.

Insgesamt könnte das bedeuten, daß das Auftreten einer Verstärkung möglicherweise auch von einer Mindestgefäßkontraktion, d. h. einer gewissen Vorspannung abhängig ist.

Wurde Adrenalin extravasal als erste Substanz appliziert, so erfolgte eine sehr starke Kontraktion, die vermutlich nahe dem Grenzwert der möglichen Gefäßkontraktion lag. Ein Aufsetzen von Serotonin intravasal konnte hier keine Verstärkung bewirken, sondern wirkte dilatierend. Nach Vanhoutte (1982) könnte eine dilatierende Wirkung des Serotonins auf eine Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung durch Aktivierung von Serotoninrezeptoren, die nicht durch die gebräuchlichen Serotonin-Antagonisten blockiert werden, auf eine Aktivierung nicht adrenerger und nicht cholinerg hemmender Nerven, die in bestimmten Blutgefäßen vorkommen, auf eine Aktivierung von β -Rezeptoren oder auf eine Aktivierung inhibitorischer Rezeptoren der glatten Gefäßmuskelzelle mit bisher unbekannten pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen sein.

Cubbin et al. (1962) zeigten, daß die selektive Blockade von β -Rezeptoren die vasodilatatorische Aktivität verhindert und die Fähigkeit des Serotonins, vasokonstriktorische Antworten auf neurogene Stimulation zu unterdrücken, aufhebt. Haddy und Mitarbeiter (1959) wiesen einen hemmenden Effekt des Serotonins auf einen neurogen verursachten extremen Gefäßtonus nach. Serotonin verursacht nach Haddy eine Dilatation, wenn das Gefäß kontrahiert ist, und eine Kontraktion, wenn das Gefäß dilatiert ist.

Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß Serotonin unter gewissen Umständen eine Gefäßdilatation verursachen kann. Eine Demaskierung der dilatierenden Wirkung des Serotonins, die normalerweise von seiner kontrahierenden Wirkung überdeckt wird, gelang Vanhoutte (1982) mit dem hochselektiven 5-HT₂-Antagonisten Ketanserin. Dies bedeutet, daß eine dilatatorische Wirkung des Serotonins immer existiert, wenn sie auch meistens von einer stärkeren kontrahierenden Wirkung überlagert ist.

In dem hier vorliegenden Fall wäre dann die dilatierende Wirkung damit zu erklären, daß nach einer bereits durch Adrenalin erreichten maximalen Gefäßkontraktion die kontrahierende Wirkung des Serotonins nicht mehr zur Geltung kommen konnte und dadurch die dilatierende Wirkung demaskiert wurde. Demzufolge würde Serotonin nun eine Dilatation verursachen, weil das Gefäß bereits stark kontrahiert ist. Für den Wirkungsmechanismus der Verstärkung würde das bedeuten, daß das Serotonin auch innerhalb dieses Mechanismus seine zweigleisige Reaktionsmöglichkeit nach den von Hardy beschriebenen Gesetzmäßigkeiten beibehält.

Von der Annahme ausgehend, daß in diesem In-vitro-Versuch die extravasale Applikation von Adrenalin und die nachfolgende intravasale Applikation von Serotonin am ehesten physiologischen Bedingungen entspricht, kann die von Vanhoutte (1982) und von de Créé und Mitarbeitern (1982) diskutierte Beteiligung des Serotonins an der Entstehung des Bluthochdrucks in Frage gestellt werden.

Sollte Serotonin an der Entstehung des Bluthochdruckes beteiligt sein, so müßte das über eine Verstärkung mit Adrenalin erfolgen. Dieser existierende überadditive Effekt wurde aber in dem vorliegenden Versuch durch die dilatierende Wirkung des Serotonins aufgehoben. Der von De Créé und Mitarbeitern (1982) beschriebene therapeutische Effekt des Ketanserins bei Patienten mit Bluthochdruck kann nach Müller (1988) nicht in einer Blockade der 5-HT₂-Rezeptoren durch Ketanserin begründet sein. Nach Di Perri (1982) induziert Ketanserin die Freisetzung einer endogenen antiaggregatorischen Substanz, welche die Aggregation von Blutplättchen verhindert und damit auch zu einer verringerten Serotoninfreisetzung führt. Dies könnte eine Erklärung für die therapeutische Wirkung des Ketanserins sein. Eine Beteiligung des überadditiven Effektes, also der kombinierten Wirkung von Serotonin und Adrenalin, unter In-vivo-Bedingungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Der Abbau der Verstärkung durch Entfernen einer Substanz zeigte, daß dies zu unterschiedlichen Restwirkungen der verbleibenden Substanz führte. Wurde Adrenalin entfernt, so ergab dies einen nur teilweise leicht erhöhten Restwert des Serotonins. Ein Entfernen des Serotonins bewirkte dagegen einen deutlichen Abfall der Adrenalin-Restwirkung gegenüber dem Kontrollwert, das heißt, außer der reinen Serotoninwirkung und dem überadditiven Anteil wurde zusätzlich ein Teil der Adrenalinwirkung beseitigt.

Inwieweit möglicherweise eine während der Verstärkung maskierte dilatierende Wirkung der Monoamine dafür verantwortlich war, konnte nicht geklärt werden. Es scheint aber Serotonin den für die Verstärkung verantwortlichen Mechanismus auslösen und aufheben zu können. Ein direktes Aufsetzen des Serotonins nach seiner Entfernung konnte die Verstärkung in ihrer ursprünglichen Intensität nicht mehr erreichen. Das spricht dafür, daß der verantwortliche Mechanismus über einen gewissen Zeitraum teilweise erschöpft sein könnte.

Das „Abschalten des Mechanismus“ beeinflusst jedenfalls nachhaltig die Adrenalinwirkung und ist vielleicht eng mit dieser verknüpft. Wird aber nach Entfernen des Serotonins auch Adrenalin entfernt und der Versuch sofort wiederholt, so läßt sich der überadditive Effekt in seiner ursprünglichen Stärke wieder darstellen. Das würde bedeuten, daß die beeinflusste

Adrenalin-Restwirkung für die Teilblockade des Verstärkungsmechanismus verantwortlich gewesen sein könnte. Nach Abklingen einer erfolgreichen Verstärkung in Form einer starken Kontraktion könnte dieses Phänomen als eine Art Schutzeinrichtung des Gefäßes vor weiteren Kontraktionen, vergleichbar etwa der Refraktärzeit bei Membrandepolarisation, aufgefaßt werden.

Da von anderen Autoren vorwiegend die Interaktion zwischen Noradrenalin und Serotonin beschrieben worden war (De la Lande et al., 1983; Vanhoutte, 1983), wurde ein Vergleich der Verstärkung zwischen Serotonin und Noradrenalin und der zwischen Serotonin und Adrenalin angestellt.

Als einziger Unterschied konnte dabei festgestellt werden, daß die Interaktion mit Adrenalin höhere Werte erreichte als die mit Noradrenalin, wozu allerdings bemerkt werden muß, daß Adrenalin bei einer Konzentration von 10^{-6} mol/l schon allein eine stärkere Wirkung zeigte als Noradrenalin in der gleichen Konzentration. Die Relation zwischen den Einzelwerten und der Verstärkung beider Katecholamine unterschied sich dabei nicht.

VI. Zusammenfassung

An der isolierten, perfundierten Ohrvene des Schweins wurde die Interaktion zwischen Adrenalin und Serotonin bzw. Noradrenalin und Serotonin untersucht.

Es konnte gezeigt werden, daß die Verstärkung zunächst unabhängig vom Applikationsort und abhängig von der Konzentration der Einzelsubstanzen bzw. deren Fähigkeit, eine bestimmte Gefäßkontraktion auszulösen, war.

Eine Abhängigkeit vom Applikationsort bestand nur in einem Fall: Die einzelnen Substanzen wurden in bestimmten Konzentrationen appliziert, und es gab eine zusätzliche Abhängigkeit von der Reihenfolge der Applikation. Hier konnte statt der zunächst erwarteten Verstärkung eine Dilatation beobachtet werden. Im übrigen war die Reihenfolge der Applikation ohne Bedeutung.

Der Abbau der Verstärkung wies eine Abhängigkeit von der Reihenfolge des Ausspülens auf, wobei deutlich wurde, daß Serotonin eng mit dem Mechanismus der Verstärkung verknüpft war.

Bei einem Vergleich der Interaktionen zwischen Serotonin und Adrenalin bzw. Serotonin und Noradrenalin konnten keine signifikanten Unterschiede der Katecholamine bezüglich des Wirkungsmechanismus der Verstärkung erkannt werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Awouters, F.
Involvement of 5-hydroxytryptamine in peripheral reactions:
historical notes.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.), 5-Hydroxytryptamine
in Peripheral Reactions; pp. 71-75.
Raven Press, New York, 1982
- 2) Awouters, F., J.E. Leysen, F. De Clerk, J.M. Van Nueten
General pharmacological profile of ketanserin (R 41468),
a selective 5-HT₂ receptor antagonist.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.), 5-Hydroxytryptamine
in Peripheral Reactions; pp. 193-198.
Raven Press, New York, 1982
- 3) Clauss, G., H.Ebner
Grundlagen der Statistik.
Verlag Harri Deutsch, Zürich, 1975
- 4) D'Amore, P., D.Shepro
Captation of 5-hydroxytryptamine
and effect on endothelial cell metabolism.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.), 5-Hydroxytryptamine
in Peripheral Reactions; pp. 37-47.
Raven Press, New York, 1982
- 5) D'Amore, P., D.Shepro
Stimulation of growth and calcium influx
in cultured, bovine, aortic endothelial cells
by platelets and vasoactive substance.
J. Cell Physiol. 92, 177 - 182 (1977)
- 6) De Clerk, F., J.L.David, P.A.J.Janssen
Serotonergic amplification mechanisms in blood platelets.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.), 5-Hydroxytryptamine
in Peripheral Reactions; pp. 83-92.
Raven Press, New York, 1982
- 7) De Cree, J., J.Leempoels, H.Geukens, W. De Cock, H.Verhaegen
Are serotonergic mechanisms involved in high blood pressure?
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.), 5-Hydroxytryptamine
in Peripheral Reactions; pp. 183-192.
Raven Press, New York, 1982
- 8) De la Lande, J.S., J. A. Harvey
A new and sensitive bioassay for catecholamines.
J. Pharm.Pharmacol. 17, 589-593 (1965)

- 9) De la Lande, J.S., V.A.Cannell, J.Watsonson
The interaction of serotonin and noradrenaline
on the perfused artery.
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 28, 255-272 (1966)
- 10) De la Lande, J.S., D.Frenin, J.Watsonson, V.A.Cannell
Factors influencing supersensitivity to noradrenaline
in the isolated perfused artery,
comparative effects of cocaine denervation and serotonin.
Circ.Res. 20, Suppl. III, 177-189 (1967)
- 11) De la Lande, B.J.Senten
Receptor mediated sensitizing actions of 5-hydroxytryptamine
on the rabbit ear artery.
Abstracts from the Symposium „Mechanism of Vasodilatation“ 1982.
1983
- 12) Di Perri, T., F. Laghi Pasini, A.Vittoria, L.Ceccatelli
Hypotheses on the release of biologically active humoral mediators
induced by ketanserin (R41468): A platelet study.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 213-217.
Raven Press, New York, 1982
- 13) Essman, W.B.
Serotonin distribution in tissues and fluids.
In: Essman, W.B. (ed.), Serotonin in Health and Disease,
Vol. 1: Availability, localization and disposition; pp. 15-79.
Spektrum der Wissenschaft, New York, 1978
- 14) Forth, W., D.Henschler, W.Rummel
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie .
B.J. - Wissenschaftsverlag, Mannheim, ⁵1987
- 15) Haddy, F.J., M. J. Fleischmann, D.Emanuel
Effect of epinephrine, norepinephrine and serotonin
upon systemic small and large vessel resistance.
Circ.Res. 5, 247 (1957)
- 16) Haddy, F.J., P.Gordon, D.A.Emanuel
The influence of tone upon responses of small and large vessels
to serotonin.
Circ.Res. 7, 123-130 (1959)
- 17) Kuchling, D.
Physik. Formeln und Gesetze.
Buch-und-Zeit-Verlagsgesellschaft, Köln, 1977
- 18) McCubbik, C.J.W., Y.Kaneko, I.H.Page
Inhibition of neurogenic vasoconstriction by serotonin:
Vasodilator action of serotonin.
Circ.Res. 11, 74 - 82 (1962)

- 19) Schmidt, D.F., G.Thews
Pyhsiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, ²⁰1980
- 20) Scroop, G.L., J.H.Walsh
Interactions between angiotensin , noradrenaline and serotonin
on the peripheral blood vessels in man.
Aust.J. exp.Biol.Med.Sci 46, 573-580 (1968)
- 21) Sutter, M.C.
The pharmacology of isolated veins.
Brit.J. Pharmacol. 24, 742-751 (1965)
- 22) Vanhoutte, P.M.
5-Hydroxytryptamine, vasospasm, and hypertension.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 163-173.
Raven Press, New York, 1982
- 23) Vanhoutte, P.M., Th.J.Rimele
Role of the endothelium
in the control of vascular smooth muscle functions.
J. Physiol. (Paris), 681-686 (1983)
- 24) Van Nueten, J.M.
Serotonergic amplification mechanismus in vascular tissues.
In: P.M.Vanhoutte, F. De Clerk (eds.),
5-Hydroxytryptamine in Peripheral Reactions; pp. 77-82.
Raven Press, New York, 1982
- 25) Wilton, P.B., T.A.McCalden
The interaction between noradrenaline and 5-hydroxytryptamine
in the isolated perfused rat hind-limb.
Eur.J. Pharmacol. 46, 213-219 (1977)

Lebenslauf

Name: Alfred Ochsenkühn

Geburtsdatum: 30. 12. 1951

Geburtsort: München

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Konfession: Röm.-katholisch

Anschrift: Matterhornstr. 38, 8000 München 82

Eltern:

Vater: Max Ochsenkühn, Zahnarzt

Mutter: Erna Ochsenkühn geb. Lang, Hausfrau

1958 - 1965: Volksschule an der Führichstraße

1965 - 1969: Pestalozzi-Gymnasium (Eduard-Schmid-Straße, München)

1969 - 1972: Berufsschule für Buchdrucker an der Prandlstraße, München.
Lehrfirma: Walter Biering KG, Frankfurter Ring 225
Abschluß: Gehilfenbrief am 28. 01. 72

1972 - 1976: Städt. Abendgymnasium München, Nibelungenstraße.
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife am 25. 06. 76

1974/1975: Ausbildung zum Zahntechniker als Anlernkraft
bei Sven Mestel Dentaltechnik

1975 - 1981: Berufstätigkeit als Zahntechniker im Praxislabor
des Vaters, Baumkirchnerstr. 19.
Während dieser Zeit Ausbildung zum zahnärztlichen
Helfer und verwaltungshelfer

1981 - 1986: Geschäftsführer der Firma Ochsenkühn Dentallabor
GmbH in der Baumkirchnerstraße.
Gleichzeitig Studium an der LMU München,
Fachrichtung Zahnheilkunde.
Abschluß: Staatsexamen am 10. 12. 86.

15. 12. 1986: Erteilung der Approbation als Zahnarzt
durch das Bayerische Staatsministerium des Inneren

1987 - (laufend) Angestellt als Assistenz Zahnarzt bei dem Zahnarzt
Max Ochsenkühn, Baumkirchnerstr. 19, 8000 München 80

